

МИНИСТЕРСТВО ЗДРОВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.12-005.4:616.61-002:616-073.43-053.2

РАХМАТИЛЛАЕВА МАЪМУРА ШАКИРОВНА

Клинико - биохимические и эхокардиографические особенности легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца

5A510204- «Детская кардиология и ревматология»

Научный руководитель:

Доц. Юнусова Р.Т.

Тошкент -2018

АННОТАЦИЯ

Врожденные пороки сердца (ВПС) занимают первое место среди причин развития легочной гипертензии (ЛГ) у детей. Перестройка, а затем склерозирование легочного сосудистого русла приводит к формированию комплекса Эйзенменгера.

Целью исследования явилось, изучить корреляционную зависимость клинико-лабораторных и эхо-кардиографических показателей в оценке резервных возможностей гемодинамики малого круга кровообращения.

Исследования проводилось в кардиоревматологическом отделении и в отделении детей раннего возраста клиники ТашПМИ. Проведено обследование 81 детей с ВПС.

Из эхокардиографических показателей значимо коррелировали с уровнем NT-proBNP в группе с ВПС осложнённой ЛГ такие параметры диастолической функции ПЖ, как СДПЖ, мм рт. ст. по значению которого судят о степени ЛГ. Прогрессирование легочной гипертензии от 1 к 2 степени ассоциировано с изменением размеров ПЖ. Увеличенный объем крови, поступающий в легочную артерию, способствует ее расширению. Прогрессирование ЛГ сопровождается изменением формы ПЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции. Изменение легочного венозного возврата способствует к развитию НК.

На основании результатов эхокардиографии наблюдалась положительная корреляция между систолическим легочным давлением с уровнем сыворотки BNP и количеством шунта слева направо. Результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимую связь уровней NT-proBNP с особенностями развития нарушений структуры и функции ПЖ в процессе развития ЛГ при ВПС.

АННОТАЦИЯ

Врожденные пороки сердца (ВПС) занимают первое место среди причин развития легочной гипертензии (ЛГ) у детей. Перестройка, а затем склерозирование легочного сосудистого русла приводит к формированию комплекса Эйзенменгера.

Целью исследования явилось, изучить корреляционную зависимость клинико-лабораторных и эхо-кардиографических показателей в оценке резервных возможностей гемодинамики малого круга кровообращения.

Исследования проводилось в кардиоревматологическом отделении и в отделении детей раннего возраста клиники ТашПМИ. Проведено обследование 81 детей с ВПС.

Из эхокардиографических показателей значимо коррелировали с уровнем NT-proBNP в группе с ВПС осложнённой ЛГ такие параметры диастолической функции ПЖ, как СДПЖ, мм рт. ст. по значению которого судят о степени ЛГ. Прогрессирование легочной гипертензии от 1 к 2 степени ассоциировано с изменением размеров ПЖ. Увеличенный объем крови, поступающий в легочную артерию, способствует ее расширению. Прогрессирование ЛГ сопровождается изменением формы ПЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции. Изменение легочного венозного возврата способствует к развитию НК.

На основании результатов эхокардиографии наблюдалась положительная корреляция между систолическим легочным давлением с уровнем сыворотки BNP и количеством шунта слева направо. Результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимую связь уровней NT-proBNP с особенностями развития нарушений структуры и функции ПЖ в процессе развития ЛГ при ВПС

ANNOTATION

Congenital heart diseases (CHD) rank first among causes of pulmonary hypertension (LH) in children. Reorganization, and then sclerotherapy of the pulmonary vascular bed leads to the formation of the Eisenmenger complex.

The aim of the study was to study the correlation dependence of clinical-laboratory and echocardiographic indices in the estimation of reserve possibilities of hemodynamics of the small circulation.

The research was conducted in the cardiorheumatology department and in the department of young children of the TashPMI clinic. 81 children with CHD were examined.

From echocardiographic indicators significantly correlated with the level of NT-proBNP in the group with complicated complications of LH such parameters of the diastolic function of the prostate, as SDPS, mm Hg. Art. by the value of which they judge the degree of LH.

Progression of pulmonary hypertension from 1 to 2 degrees is associated with a change in the size of the prostate. The increased volume of blood entering the pulmonary artery contributes to its expansion.

Progression of PH is accompanied by a change in the form of the prostate, deterioration of its systolic and diastolic function. Changing pulmonary venous return contributes to the development of ND.

Based on the results of echocardiography, there was a positive correlation between systolic pulmonary pressure with serum BNP and shunt number from left to right. The results of our study demonstrate a statistically significant association of NT-proBNP with the peculiarities of the development of disturbances in the structure and function of the pancreas in the process of development of PH in patients with CHD.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	УСЛОВНЫХ
ВВЕДЕНИЕ.....	
5	
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	ЛИТЕРАТУРНЫЙ
8	
1.1. Реформирование сферы здравоохранения.....	8
1.2. Физиология легочной гипертензии при врожденных пороках сердца.....	9
1.3. Возможности исследования гемодинамики малого круга кровообращения.....	2
6	
Выводы к главе I.....	к главе
32	
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	И МЕТОДЫ
32	
2.1. Исследование.....	Материал
исследования.....	33
2.2. Исследование.....	Методы
исследования.....	38
2.3. Исследование уровня NT-proBNP.....	42
Выводы к главе II.....	к главе
46	
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	И ИХ
4	
7	

3.1 Клинические показатели развития легочной гипертензии у детей с ВПС....47

3.2. Эхокардиографические показатели сердца у детей с врожденными пороками сердца с различной степенью легочной гипертензии.57

3.3. Корреляционная зависимость параметров мозгового натрийуретического (Brain Natriuretic Peptides-BNP) пептида и эхо-кардиографических показателей при легочной гипертензии у детей с ВПС..62

Выводы **к** **главе**
III.....64

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....
65

ВЫВОДЫ.....
69

ПРАКТИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ.....70

СПИСОК **ОПУБЛИКОВАННЫХ**
РАБОТ.....71

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....72-
83

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД- артериальное давление

Ао- аорта

ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения

ВПС-врожденный порок сердца

ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП- дефект межпредсердной перегородки

ЗФР- задержка физического развития

иФДЭ- ингибитор фосфодиэстеразы

иФДЭ-5 –ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа

КДО-конечный диастолический объем

ЛА- легочная артерия

ЛАГ- легочная артериальная гипертензия

ЛГ-легочная гипертензия

ЛЖ- левый желудочек

ЛП- левое предсердие

ЛСС- легочное сосудистое сопротивление

МЖП- межжелудочковая перегородка

МКК- малый круг кровообращения

НК-недостаточность кровообращения

ОАП- открытый артериальный проток

ПЖ- правый желудочек

ПП- правое предсердие

САД- систолическое артериальное давление

СДЛА- систолическое давление в легочной артерии

ЧСС- частота сердечных сокращений

ЭКГ- электрокардиография

ЭхоКГ- эхокардиография

NO- оксид азота

SpO₂- сатурация кислорода в крови

BNP – мозговой натрийуретический пептид

mPAP\mSAP – отношение среднего давления в легочной артерии к среднему системному артериальному давлению

NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Врожденные пороки сердца (ВПС) занимают первое место среди причин развития легочной гипертензии (ЛГ) у детей. Перестройка, а затем склерозирование легочного сосудистого русла приводит к формированию комплекса Эйзенменгера. На 100 тыс. детей в возрасте до 14 лет включительно врожденные аномалии сердца и сосудов составляют 1106,8 случаев (Бокерия Л.А., 2013). В 30-50% случаев врожденные пороки сердца осложняются развитием легочной гипертензии (Rondelet B., 2006; Бокерия Л.А., 2007).

У детей первого года жизни при врожденных пороках сердца с левым шунтом развивается гиперволемическая легочная гипертензия. При своевременной хирургической коррекции ВПС давление в легочной артерии снижается до нормальных значений, т.е. возможен полный регресс заболевания. Несмотря на своевременно выполненную радикальную коррекцию порока, у части больных с врожденными пороками сердца изменения в легочных сосудах могут прогрессировать после операции. Резидуальная легочная гипертензия остается одной из трудных патологий в детском возрасте, так как не разработаны схемы для ее лечения. (Park M.K., 2004; Землянская И.В., 2003).

Новым направлением в изучении патогенеза многих заболеваний сердца и сосудов стало определение роли свободных радикалов. Ткань легких вследствие ее анатомических особенностей и высокого напряжения кислорода наиболее подвержена окислительному стрессу с нарастанием активных форм кислорода (Black S.M., 2006). Показано участие некоторых цитокинов в формировании ЛГ (Dorfmueller P., 2003, Levi.M., 2007). Однако, данные преимущественно зарубежной литературы по этому вопросу немногочисленны и касаются взрослых групп пациентов с комплексом

Эйзенменгера. Это определило актуальность изучения новых аспектов патогенеза гиперволемической легочной гипертензии у детей с ВПС.

Таким образом, в настоящее время не существует эффективной неинвазивной методики оценки резервных возможностей сосудов малого круга кровообращения у детей с врожденными пороками сердца, а также отсутствуют схемы лечения резидуальной легочной гипертензии как в дооперационный период, так и после хирургической коррекции пороков.

Цель исследования.

Изучить корреляционную зависимость клиничко-лабораторных и эхо-кардиографических показателей в оценке резервных возможностей гемодинамики малого круга кровообращения.

Задачи исследования.

1. Изучить клинические и эхо-кардиографические показатели развития легочной гипертензии у детей с ВПС.
2. Изучить корреляционную зависимость параметров N - терминальный мозгового натрийуретического (NT-proBrain Natriuretic Peptides - N-proBNP) пептида и эхо-кардиографических показателей при легочной гипертензии у детей с ВПС.

Материал исследования.

Исследования проводилось в кардиоревматологическом отделении и в отделении детей раннего возраста клиники ТашПМИ. Проведено обследование 81 детей с ВПС.

Методы исследования:

1. Клинические методы исследования
2. Лабораторные методы исследования.

Общие анализы крови,

определение N-терминального мозгового натрийуретического (NT-proBNP) пептида

3. Инструментальные методы исследования.

-ЭхоКГ,

-ЭКГ,

- Пульсоксиметрия.

Научно практическая значимость работы.

Динамика уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) соответственно выраженности ЛГ позволяет использовать его в качестве маркера тяжести миокардиальной дисфункции для стратификации риска и определения эффективности терапии.

Научная новизна исследования.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимую связь уровней NT-proBNP с особенностями развития нарушений структуры и функции ПЖ в процессе развития ЛГ. Уровни этого маркера достоверно связаны с формированием дилатации ПЖ и его систолической дисфункции, которые рассматривают как наиболее неблагоприятные факторы развития и прогрессирования СН.

Опубликованность результатов исследования.

По теме магистерской диссертации опубликовано 3 тезиса, 2 статья.

Результаты исследования доложены на научно-практической конференции молодых учёных ТашПМИ.

Структура и объем диссертации.

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 2 глав собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 82 страницах машинописного текста и содержит 9 таблиц и 12 рисунка. Список использованной литературы содержит перечень 86 работ, в том числе отечественных – 63 и зарубежных авторов – 23.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Реформирование сферы здравоохранения.

Дальнейшее укрепление здоровья нашего народа, обеспечение воспитания зрелого и гармонично развитого молодого поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики.

Так, в настоящее время в нашей стране уделяется серьезное внимание созданию самых совершенных и современных условий, дальнейшему повышению качества медицинских услуг. Президент нашей страны Шавкат Мирзиёев в каждом своем выступлении, на встречах еще и еще раз отмечает, что для того чтобы наш народ был доволен жизнью, прежде всего, необходимо удовлетворить его потребности в качественных медицинских услугах.

Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики, - сказал Шавкат Мирзиёев. - В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения.

Последовательно продолжается системная работа, осуществленная под руководством Первого Президента нашей страны Ислама Каримова по повышению уровня и качества жизни народа, охране материнства и детства, воспитанию здорового гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг. В результате проведенных в годы независимости широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан "Об охране здоровья граждан" гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг.

Особое внимание уделяется уважению представителей этой профессии, достойному стимулированию их самоотверженного труда. Принятый 10 ноября 1998 года Указ Первого Президента нашей страны "О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан" послужил важным фактором создания соответствующей современным требованиям и обеспечивающей оказание населению во всех регионах страны квалифицированной медицинской помощи, в частности, единой системы охраны материнства и детства. Согласно этому документу в стране создана современная система медицинской службы по оказанию первой медицинской помощи, которая охватила сельские врачебные пункты и городские семейные поликлиники.

В настоящее время высококачественные медицинские услуги оказываются в специализированных научно-практических медицинских центрах в направлениях кардиологии, хирургии, микрохирургии глаза, урологии, терапии и медицинской реабилитации, эндокринологии, пульмонологии и фтизиатрии, акушерства и гинекологии, дерматологии и венерологии, педиатрии и других. В этих медицинских учреждениях каждый год проводится около 50 тысяч высокотехнологичных сложных операций, более 600 тысячам пациентов оказываются амбулаторные услуги. В результате актуальных научных исследований по более чем двадцати направлениям медицины разработано свыше 1000 лечебно-диагностических стандартов.

Так, когда речь идет о здоровье населения, интересах людей, благосостоянии народа, этот вопрос всегда будет оставаться в центре внимания. Глубоко символично, что эти добрые цели будут реализованы в 2017 году, объявленном Президентом нашей страны Шавкатом Мирзиёевым Годом диалога с народом и интересов человека. (Мирзиёев. Ш.М. 5 января 2017 года.)

1.2. Физиология легочной гипертензии при врожденных пороках сердца.

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются довольно распространенным заболеванием и занимая третье место среди всех врожденных аномалий развития, сопровождаются высокой смертностью в ходе естественного течения порока.[6,7,12,36,47].

Республика Узбекистан является регионом с высокой рождаемостью, где эта проблема является остроактуальной. Так, на 450-500 тысяч ежегодно рождаемых детей, у 0,6-0,8% диагностируется ВПС . Среди которых больше половины составляют пороки с лево-правым сбросом крови, протекающие с выраженной гиперволемией малого круга кровообращения (МКК) [15]

Легочная гипертензия (ЛГ), которая наблюдается в 10-35 % случаях является наиболее опасным и грозным осложнением естественного течения врожденных пороков с лево-правым сбросом. [12,16,28]

Легочная гипертензия (ЛГ) возникает на определенной стадии развития врожденных пороков сердца и крупных сосудов с системно-легочным шунтом, т.е. сбросом крови слева направо. К таким порокам относятся, в частности, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и открытый артериальный (боталлов) проток [4-7]

Наличие патологических сообщений между левой и правой половиной сердца или между аортой и легочной артерией приводит к шунтированию крови. Величина и направление сброса крови в каждом конкретном случае определяются природой анатомических и патологических изменений. В нормальных условиях давление в левых отделах сердца и аорте значительно выше, чем в правых отделах сердца и легочной артерии, поэтому у больных с дефектом межжелудочковой перегородки, дефектом межпредсердной перегородки и открытым артериальным протоком в течение более или менее

длительного времени сброс крови происходит в направлении слева направо. В результате этого малый круг кровообращения переполняется кровью. Вследствие низкого сопротивления неизмененных легочных сосудов легочный кровоток может увеличиваться в 3—4* раза при нормальном кровотоке в большом круге кровообращения. При значительном увеличении легочного кровотока, несмотря на пассивное расширение легочного сосудистого русла, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) повышается, поскольку его величина обратно пропорциональна легочному кровотоку. Если легочный кровоток увеличивается в 4—6 раз, то наряду с увеличением ЛСС повышаются давление в легочной артерии и систолическое давление в правом желудочке (ПЖ), которые могут достигать 40—45 мм рт.ст. Это так называемая «гиперкинетическая» форма или стадия ЛГ. Малый круг кровообращения не приспособлен к значительному и длительному увеличению легочного кровотока, поэтому со временем в легочных сосудах развиваются структурные изменения, в результате которых ЛСС и давление в легочной артерии повышаются, а легочный кровоток уменьшается. Это так называемая «обструктивная» форма или стадия ЛГ при врожденных пороках сердца и крупных сосудов с системно-легочным шунтом. Во многих случаях одновременно наблюдаются увеличение легочного кровотока и повышение ЛСС. Степень обратимости обструктивного поражения легочного сосудистого русла при врожденных пороках сердца с системно-легочным шунтом различна. Поражения носят потенциально обратимый характер, если поперечное сечение легочных артериол уменьшено в результате вазоконстрикции и гипертрофии средней оболочки. Наличие некротизирующего артериита и плексогенных изменений в артериях мышечного типа и артериолах указывает на необратимые обструктивные поражения легочного русла. Необратимые поражения легочного русла более характерны для врожденных пороков сердца и крупных сосудов, при которых кровь шунтируется непосредственно в ПЖ или легочную артерию, чаще всего при таких посттрикуспидальных шунтах, как дефект

межжелудочковой перегородки и открытый артериальный проток. Значительно реже необратимые обструктивные поражения легочного русла встречаются у больных пороками сердца, при которых кровь шунтируется в правые отделы сердца проксимальнее трехстворчатого клапана, например при таком претрикуспидальном шунте, как дефект межпредсердной перегородки. Как правило, лишь крупные претрикуспидальные шунты в направлении слева направо характеризуются необратимыми обструктивными поражениями легочного русла. Необратимые обструктивные поражения легочного русла сопровождаются стойким и значительным повышением ЛСС и высокими уровнями давления в легочной артерии и правых отделах сердца. При выраженной и персистирующей ЛГ у больных врожденными пороками сердца и крупных сосудов сброс крови в направлении слева направо вначале уменьшается, а в итоге сменяется на противоположное направление (реакция Эйзенменгера). Позднюю стадию в развитии врожденных пороков сердца и крупных сосудов с системно-легочным шунтом П. Вуд предложил называть синдромом Эйзенменгера. Синдром Эйзенменгера характеризуется высоким ЛСС, который превышает $2/3$ общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), и двунаправленным сбросом крови или преимущественным шунтированием в направлении справа налево [6,13, 15, 16].

При значительном системно-легочном шунте показана хирургическая коррекция врожденного порока сердца. Больные с синдромом Эйзенменгера считаются неоперабельными.

Открытие эндокринной функции сердца связывают с исследованиями Henry J. P. и соавт. [5], которые в эксперименте продемонстрировали связь между растяжением предсердий при дыхании с отрицательным давлением и интенсивностью диуреза, хотя сами авторы считали выявленный механизм рефлекторным. В 1980-ых годах в результате морфологических исследований было установлено, что в ткани предсердий млекопитающих находятся так называемые «плотные тельца», впоследствии названные «специфическими

гранулами», которые, в отличие от лизосом, содержат белковые субстанции [6-8]. Практически одновременно в эксперименте на крысах было установлено, что экстракт ткани предсердий вызывает мощный диуретический и натрийуретический эффекты. DeBold A. J. и Flynn T. G. [64] при хроматографии ткани предсердий выявили белок, названный «кардионатрином I» или «предсердным натрийуретическим фактором», который вызывал диуретический и натрийуретический эффекты. Исследователи выделили этот белок и изучили его аминокислотную последовательность. Несколько позже Kangava K. и соавт. [48] выделили из экстракта ткани предсердий человека три компонента натрийуретического фактора (α , β , γ), отличающихся по молекулярной массе, и идентифицировали их химическую структуру. Оказалось, что α -компонент обладает наибольшей диуретической, натрийуретической и вазодилатирующей активностью, в пять раз превышающей перечисленные эффекты для β - и γ -компонентов. Таким образом, был выявлен предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide — ANP). В 1988 г. Из мозга свиньи был выделен схожий с ANP натрийуретический пептид, названный мозговым натрийуретическим пептидом (brain natriuretic peptide — BNP) [9]. Последующие экспериментальные работы показали, что BNP продуцируется не только мозгом, но и кардиомиоцитами и имеет такой же рецепторный аппарат, как и ANP [10].

Структура, синтез и секреция BNP. Предшественником BNP является полипептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (proBNP), который синтезируется в секреторных гранулах кардиомиоцитов преимущественно левого желудочка. Аналогичный процесс происходит и в зрелых фибробластах миокарда [17]. В процессе секреции молекула proBNP под действием специфического фермента фурина, обладающего аминокислотазной активностью, расщепляется на активный BNP и N-терминальный фрагмент proBNP (NT-proBNP), который биологически

инертен. Молекула BNP состоит из 32 аминокислот, а NT-proBNP — из 76 [18].

Таким образом, в кровоток поступает активный BNP и неактивный пептид NT-proBNP, при этом их секретируемые количества находятся в тесной корреляционной связи. Однако период полужизни этих соединений отличается и составляет для BNP 20 мин, а для NT-proBNP — около 120 мин [18].

В миокарде предсердий и желудочков при гипоксии клиренс НУП и NT-proBNP клиренс циркулирующих НУП (ANP и BNP) обеспечивается двумя основными метаболическими путями: внутриклеточным расщеплением в лизосомах и протеолизом под действием нейтральной эндопептидазы. Поступление НУП внутрь клеток связано с функцией специфических рецепторных структур — рецепторов клиренса [10].

Действие НУП на сердечно сосудистую систему. НУП называют «семейством вазоактивных пептидов». Учитывая цГМФ зависимый механизм внутриклеточного действия НУП, прямая вазодилатация является их вполне закономерным эффектом [26, 27]. НУП способны стимулировать синтез оксида азота (NO) за счет повышения уровня гуанозин 3,5 монофосфата в гладкомышечных клетках сосудов. NO зависимую вазодилатацию рассматривают как возможный механизм их действия [26]. ANP и BNP имеют сходные сосудистые эффекты, а CNP считают более мощным венодилататором [14]. Однако прямая вазодилатация не является доминирующим действием НУП. В последнее время высказано мнение, что пептиды следует считать не вазодилататорами, а физиологическими антагонистами вазоконстрикторов [12].

Дефект межпредсердной перегородки

У новорожденных и детей на долю дефекта межпредсердной перегородки приходится от 7 до 25% всех врожденных пороков сердца, что

лишь немного меньше, чем доля дефекта межжелудочковой перегородки (K. Borow, E. Braunwald, 1988; M. Cheitlin, E. Rapoport, 1992; W. Friedman, 1997; J. Perloff, 1997; A[^]Marelli, D. Moodie, 1998, 2002) [12, 13, 17].

Патоморфологически различают три или четыре типа врожденных дефектов межпредсердной перегородки: 1) вторичное отверстие (ostium secundum); 2) первичное отверстие (ostium primum); 3) венозный синус (sinus venosus). Открытое овальное окно, сопровождающееся шумом (blown), может рассматриваться в качестве четвертого типа дефекта межпредсердной перегородки

Открытое овальное окно с шумом, строго говоря, не является врожденным пороком сердца, скорее это приобретенный дефект, приводящий к сбросу крови на уровне предсердий. Анатомический дефект межпредсердной перегородки выявляется в 12—25% всех сердец у взрослых людей и является результатом неспособности вторичной перегородки слиться с первичной перегородкой над овальным окном. Частота обнаружения открытого овального окна прогрессирующе уменьшается с возрастом. Оно выявляется у 34% больных моложе 30 лет, у 25% больных в возрасте от 30 до 80 лет и у 20% больных старше 80 лет. Средние размеры открытого овального окна составляют 4,9 мм (от 1 до 10 мм в 98% случаев). В общем открытое овальное окно не вызывает нарушений гемодинамики и не имеет клинических проявлений. Единственное значение открытого овального окна заключается в том, что оно служит потенциальным путем для пароксизмальных эмболии.

У больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью давление в правом предсердии может быть повышено и превышать давление в левом предсердии. Тем самым создаются предпосылки для сброса крови справа налево через овальное окно

В то же время любое патологическое состояние, при котором давление в левом предсердии превышает давление в правом предсердии, может привести к шунтированию крови в направлении слева направо. Это обычно

имеет место у больных пороками митрального клапана (например, с митральным стенозом), у которых под влиянием повышенного давления в левом предсердии мембрана овального окна может растягиваться, что приводит к открытию сообщения между левым и правым предсердием. Митральный стеноз с шунтированием крови слева направо известен как синдром Лютембаше.

При отсутствии болезни сердца среднее давление в левом предсердии равно 8 мм рт.ст., в правом предсердии — 3 мм рт.ст.; таким образом, градиент давления между предсердиями составляет всего 5 мм рт.ст. (см. таблицу), поэтому при небольшом дефекте межпредсердной перегородки на протяжении всего сердечного цикла будет происходить сброс крови в направлении слева направо. При больших дефектах давление в левом и правом предсердиях является практически одинаковым. Количество крови, поступающее в ПЖ во время его диастолического наполнения, больше, чем ее количество, поступающее в левый желудочек (ЛЖ). Это объясняется большей растяжимостью правых отделов сердца по сравнению с левыми отделами и особенно большей податливостью стенок ПЖ. Известно, что при одном и том же уровне давления наполнения тонкостенный ПЖ может растягиваться в значительно большей степени, чем ЛЖ. При нормальной сократительной способности ПЖ увеличение его конечного диастолического объема означает увеличение сердечного выброса и легочного кровотока. У детей и подростков с дефектами межпредсердной перегородки ЛСС обычно нормальное или сниженное, поэтому легочный кровоток у них может в 2—5 раз превышать системный кровоток. Тем не менее такая объемная перегрузка легочного сосудистого русла, как правило, хорошо переносится больными и редко приводит к развитию ЛГ в детском и подростковом возрасте. Среднее давление в легочной артерии (СДЛА) при дефектах межпредсердной перегородки обычно не превышает 40—50 мм рт.ст

Среди изолированных дефектов межпредсердной перегородки наиболее частым является *ostium secundum* (вторичный дефект), на долю

которого приходится примерно 70% всех случаев. Он располагается в области овальной ямки и может быть единичным или множественным. Предполагают, что вторичный дефект возникает в результате расширения овального окна, чрезмерного рассасывания первичной перегородки или неадекватного роста вторичной межпредсердной перегородки. Вторичный дефект межпредсердной перегородки у женщин встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин. Примерно у 20—30% больных с вторичным дефектом имеются пролапс митрального клапана или миксоматозные изменения его створок. Этим объясняется высокая частота митральной регургитации у больных с дефектом межпредсердной перегородки старше 50 лет. Другие пороки, которые встречаются в сочетании с вторичным дефектом межпредсердной перегородки, включают стенозы легочного и митрального клапанов.

На долю первичного отверстия (*ostium primum*) и венозного синуса (*sinus venosus*) приходится примерно по 15% всех дефектов межпредсердной перегородки. Первичный дефект межпредсердной перегородки располагается в нижней части межпредсердной перегородки в области, называемой *ostium primum*. Часто он сочетается с «расщеплением» передней створки митрального клапана, а также с «расщеплением» перегородочной створки трикуспидального клапана, поэтому у больных с первичным дефектом межпредсердной перегородки при рождении может обнаруживаться клапанная регургитация на уровне одного или обоих атриовентрикулярных клапанов.

Дефект типа венозного синуса располагается в верхней части межпредсердной перегородки вблизи места впадения верхней полой вены в правое предсердие.

В первые три десятилетия жизни у большинства больных с дефектами межпредсердной перегородки (особенно с вторичным дефектом) симптоматика выражена незначительно. На пятом десятилетии жизни выраженная симптоматика обнаруживается более чем у 70% больных, а на

шестом — смертность составляет 10% в год. Без операции средняя продолжительность жизни больных с большим вторичным дефектом межпредсердной перегородки составляет 40—50 лет, при не-оперированном первичном дефекте — 30 лет. Осложнения включают ЛГ, правожелудочковую недостаточность, мерцание или трепетание предсердий и инсульт, в том числе связанный с парадоксальной эмболией. Основными симптомами являются нарушение толерантности к физической нагрузке, одышка при нагрузке, слабость, сердцебиение и обморок.

При дефектах межпредсердной перегородки обнаруживается дилатация правого предсердия и ПЖ, степень которой зависит от размеров дефекта. Дилатация правых камер сердца развивается быстрее, если под влиянием системной гипертензии и ИБС нарушается диастолическая функция ЛЖ и повышается давление в левом предсердии, что способствует сбросу крови слева направо. В общем частота ЛГ, определяемой как СДЛА выше 20 мм рт.ст. или как систолическое давление в легочной артерии выше 30 мм рт.ст., встречается у 15—30% взрослых больных с дефектом межпредсердной перегородки. ЛГ редко выявляется у больных моложе 20 лет, однако она обнаруживается примерно у 50% больных старше 40 лет. Синдром Эйзенменгера с обратным шунтированием крови является поздним и редким осложнением при дефектах межпредсердной перегородки. Он наблюдается у 5—10% больных, причем чаще у женщин (D. Berdford, 1960; E. Besreman, 1961; F. Cherian и соавт., 1983; P. Steele и соавт., 1987; A. Marelli, D. Moodie, 1998, 2002)

Дефект межжелудочковой перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки — самый частый из всех врожденных пороков сердца, на его долю приходится примерно 20% всех врожденных пороков у детей. [7,24,34,]

У новорожденных доля дефекта межжелудочковой перегородки составляет до 30% врожденных пороков, у взрослых — до 10% (К. Borow, E. Braunwald, 1988; M. Cheitlin, E. Rapoport, 1992; W. Friedman, 1997; J. Perloff, 1997; A. Marelli, D. Moodie, 1998, 2002)

Дефекты межжелудочковой перегородки различают как по размерам, так и по локализации. Примерно половина всех дефектов имеют небольшие размеры, причем в 75% случаев они закрываются спонтанно. Частично спонтанно могут закрываться также от 5 до 10% дефектов межжелудочковой перегородки средних и даже больших размеров. Наиболее часто спонтанное закрытие происходит в течение 1-го года жизни, до 90% всех спонтанных закрытий — в возрасте до 10 лет. Описаны случаи спонтанного закрытия дефектов межжелудочковой перегородки у взрослых, однако такие случаи встречаются редко

Предполагают, что спонтанное закрытие дефектов межжелудочковой перегородки представляет собой запоздалый процесс, который в норме происходит *in utero*. Мембранозные дефекты иногда закрываются при участии трехстворчатого клапана. Другой механизм закрытия мембранозных и некоторых мышечных дефектов межжелудочковой перегородки заключается в скоплении тромбоцитов и фибрина с последующим развитием фиброза

В большинстве случаев (65—80%) дефект располагается в мембранозной части межжелудочковой перегородки, в области выходного тракта ЛЖ ниже аортального клапана. Примерно 20—30% дефектов локализируются в мышечной части межжелудочковой перегородки [12, 13, 18].

Давление в ЛЖ гораздо выше, чем в ПЖ. При отсутствии болезни сердца максимальное систолическое и конечное диастолическое давление в ЛЖ составляет в среднем 130/8 мм рт.ст., в ПЖ — 25/4 мм рт.ст. (см. таблицу). Таким образом, у больных с дефектами межжелудочковой перегородки имеется значительный градиент давления между желудочками,

особенно в систолу (более 100 мм рт.ст.). Это создает предпосылки для сброса большого количества крови в направлении слева направо.

При дефектах межжелудочковой перегородки отмечается дилатация ЛЖ, и левого предсердия, степень которой зависит от размер дефекта и степени шунтирования крови слева направо. Дилатация правых камер сердца развивается быстрее, если под влиянием системной гипертензии и ИБС нарушается диастолическая функция ЛЖ и повышается давление в левом желудочке, что способствует сбросу крови слева направо.

Влияние дефектов межжелудочковой перегородки на гемодинамику в основном определяется их размерами и состоянием легочного сосудистого русла. При небольших размерах дефектов они оказывают сопротивление кровотоку между желудочками, поэтому между ними поддерживается определенный градиент давления. При больших дефектах сопротивление сбросу крови слева направо настолько мало, что уровни давления в ЛЖ и ПЖ выравниваются. Шунтирование крови происходит преимущественно в систолу, когда давление в ЛЖ значительно превышает давление в ПЖ. Проявлениями шунтирования крови из ЛЖ в ПЖ через межжелудочковую перегородку служат дрожание в прекардиальной области при пальпации и громкий высокочастотный пансистолический шум, определяемый при аускультации сердца у левого края грудины.

Если у больных с дефектами межжелудочковой перегородки ЛСС нормальное или сниженное, то легочный кровоток может в 3—4 раза превышать системный кровоток. В отличие от дефекта межпредсердной перегородки при дефектах межжелудочковой перегородки имеет место перегрузка ПЖ не только объемом, но и давлением, а, как известно, к перегрузке давлением ни ПЖ, ни легочное сосудистое русло не приспособлены. В результате перегрузки легочного русла как объемом, так и давлением у больных с большими дефектами межпредсердной перегородки быстро повышается давление в легочной артерии, возникает ЛГ, и, главное,

развиваются необратимые обструктивные поражения легочного русла и в итоге синдром Эйзенменгера.

Умеренная ЛГ встречается также у 15% больных с большим дефектом межжелудочковой перегородки, который был закрыт хирургическим способом в детском возрасте, когда ЛСС было еще нормальным. Предполагают, что у этих больных патогенетические механизмы, ответственные за облитерацию легочного сосудистого русла, были уже запущены ко времени закрытия дефекта межжелудочковой перегородки.

Наряду с размерами дефекта выраженность гемодинамических нарушений у больных с дефектами межжелудочковой перегородки определяется тремя факторами — соотношением легочного и системного кровотока, величиной СДЛА и соотношением ЛСС и ОПС. Эти факторы были использованы для классификации дефектов межжелудочковой перегородки в крупном проспективном исследовании (First Natural History Study of Congenital Heart Defects), которое проводилось в США с 1958 по 1969.

Большинство неоперированных больных с небольшим дефектом межжелудочковой перегородки имеют благоприятный отдаленный прогноз. Тем не менее у них сохраняется высокий риск развития инфекционного эндокардита, что необходимо учитывать при проведении любых оперативных вмешательств. Кроме того, у неоперированных больных могут развиваться клапанные пороки сердца. При мембранных дефектах чаще обнаруживается трикуспидальная или аортальная регургитация. Основанием для оперативного лечения таких больных могут служить ЛГ и особенно соотношение между легочным и системным кровотоком 1,5:1,0 или больше. Кроме того, следует принимать во внимание степень клапанной регургитации

У оперированных больных с дефектом межжелудочковой перегородки прогноз благоприятный. Хотя в 20% случаев сохраняется межжелудочковое сообщение, повторная операция требуется лишь в 5% случаев. Это указывает на то, что остаточные после-оперативные дефекты в межжелудочковой

перегородке имеют небольшие размеры (S. Kaplan, 1993; L. Kidd и соавт., 1993; J. Perloff, 1994; A. Magee, D. Moodie, 1998, 2002)

Открытый артериальный проток.

Артериальный проток во время внутриутробного развития направляет кровь из ствола легочной артерии в нисходящую аорту. В норме после рождения артериальный проток спонтанно закрывается, но иногда он остается открытым. В посленатальном периоде открытый (персистирующий) артериальный проток обнаруживается с частотой 1 случай на 2000 человек и составляет примерно 10% всех врожденных пороков сердца. Среди больных отмечается преобладание женщин (70% случаев).

У 10% новорожденных, не отвечающих на индометацин, производят хирургическую перевязку артериального протока (K. Borow, E. Braunwald, 1988; M. Cheitlin, E. Rapoport, 1992; W. Friedman, 1997; J. Perloff, 1997; A. Marelli, D. Moodie, 1998, 2002).

Систолическое и диастолическое давление в аорте гораздо выше, чем давление в легочной артерии. При отсутствии болезни сердца систолическое и диастолическое давление в аорте составляет в среднем 130/70 мм рт.ст., в легочной артерии — 25/4 мм рт. ст. (см. таблицу). Таким образом, у больных с открытым (персистирующим) артериальным протоком имеется значительный градиент давления между аортой и легочной артерией, причем не только в систолу, как при дефекте межжелудочковой перегородки, но и в диастолу (более 100/65 мм рт.ст.). Это создает предпосылки для сброса большого количества крови в направлении слева направо. Небольшой открытый артериальный проток оказывает незначительное влияние на гемодинамику у взрослых больных, поскольку не происходит значительного увеличения легочного кровотока и давление в легочной артерии не повышается. Левые отделы сердца не расширены. Тем не менее у больных с небольшим артериальным протоком сохраняется высокий риск развития

инфекционного эндокардита. У больных с клинически диагностированным небольшим открытым артериальным протоком старше 20 лет частота развития инфекционного эндокардита составляет в среднем 0,45% в год и по меньшей мере 1/3 всех случаев смерти связаны с эндокардитом. Эти данные диктуют необходимость оперативного закрытия персистирующего артериального протока независимо от его размеров. В последние годы вместо перевязки или разделения открытого артериального протока для его закрытия используются транскатетерные методы, например с помощью катетера в проток вводится заглушка в виде двойного зонтика.

При умеренных или больших размерах открытого артериального протока кровь в течение всего сердечного цикла поступает из аорты в легочное русло, что проявляется непрерывным «машинным» шумом ромбовидной формы, который лучше всего выслушивается во втором и третьем межреберьях слева.

В результате шунтирования крови из аорты в легочную артерию значительно увеличивается легочный кровоток и развивается тяжелая ЛГ. По мере повышения давления в легочной артерии уменьшается сброс крови в направлении слева направо, что сопровождается ослаблением «машинного» шума. При тяжелой ЛГ шунтирование крови происходит главным образом в систолу, а это приводит к тому, что исчезает диастолический компонент непрерывного систоло-диастолического шума, вместо которого начинает выслушиваться грубый систолический шум с акцентом II тона сердца в области проекции легочной артерии. Легочные артерии при этом расширяются

Увеличение легочного венозного притока крови к левому предсердию вызывает его дилатацию, а затем дилатацию ЛЖ и восходящего отдела аорты. При больших размерах шунта и низком ЛСС могут определяться усиленный сердечный толчок и высокое пульсовое давление на периферических артериях.

При умеренных или больших размерах открытого артериального протока в 1-й год жизни наблюдается высокая смертность от сердечной недостаточности или бронхолегочных инфекций. Большинство детей, которые не были оперированы в 1-й год жизни, остаются «бессимптомными» до 20 лет. У «симптомных» больных наиболее часто отмечаются одышка, связанная с дилатацией левых отделов сердца, сердцебиение, связанное с предсердными аритмиями, а также нарушенная толерантность к физической нагрузке. Среди осложнений наиболее значимыми являются сердечная недостаточность, эндартериит протока и ЛГ. Смертность больных старше 30 лет составляет 3—4% в год.

Эндотелий сосудов является центральным звеном в развитии сосудистых изменений при легочной артериальной гипертензии. У больных эндотелиальная поверхность легочных артерий выглядит как кабель с клетками, которые формируют искривленные хребты [17]. При прогрессировании заболевания эндотелиальная поверхность преобразовывается как чередование узких, искривленных и деформированных хребтов. Это контрастирует с нормальным видом тонкостенной легочной артерии. Неправильно сформированный эндотелий больше взаимодействует краями с клетками крови, приводя к высвобождению вазоконстрикторных субстанций, таких как тромбоксаны и митогены гладкой мускулатуры [16]. Эндотелиальные клетки у таких больных также представлены усиленными связями микрофиламентных тяжей, предполагая возможные изменения в клеточном цитоскелете, в свою очередь изменяя эндотелиальную целостность и проходимость [17]. Повреждения целостности и функции эндотелиальных клеток, связанных с потоком, могут способствовать или быть главными в развитии наблюдаемой гипертрофии гладкой мускулатуры и изменений во внеклеточной матрице легочных сосудов. Предыдущая микроскопическая оценка субэндотелия показала фрагментацию эластина, предполагая, что эластолитический фермент повреждал внеклеточную матрицу и возможно стимулировал

процесс ремоделирования [17]. Потеря функции эндотелиального барьера допускает проникновение факторов в субэндотелиальное пространство, что стимулирует аномальный рост гладкомышечных клеток и синтез белков матрицы, приводящих к гипертрофии артериальной стенки. Факторы сосудистого эндотелиального роста (ФСЭР)-ключевой медиатор этого сосудистого роста и дифференциации. ФСЭР наряду с другими факторами стимулирует эндотелиальную сосудистую эластазу в клетках гладкой мускулатуры [2]. Эластаза в свою очередь выпускает биологически активные митогены, ухудшая протеогликаны экстрацеллюлярной матрицы, которые в норме служат для связки факторов роста в неактивной форме. Оба: фактор роста фибробластов (ФРФ-2) и трансформационный фактор роста (ТФР- β) высвобождаются из протеиногликановых хранилищ протеолитическими энзимами, такими как эластаза [12]. Эти факторы роста могут стимулировать гипертрофию и пролиферацию гладкомышечной мускулатуры и также стимулировать белковый синтез соединительной ткани.

Иммуногистохимические исследования также показывают увеличение гликопротеинов тенацина и фибронектина в медиа и неоинтима (новая интима сосуда, которая была повреждена инсультом, I повреждением или вмешательством) сосудов при легочной гипертензии [6-9]. Тенацин способствует усилению пролиферативного ответа факторов роста, таких как ФРФ и необходимый фактор для эндотелиального фактора роста пролиферации клеток гладкой мускулатуры [7-12].

Фибронектин может облегчить миграцию клеток гладкой мускулатуры, связанной с неоинтимальной формацией при легочной артериальной гипертензии, вызывая изменения формы клетки [12]. Результатом этих процессов является наблюдаемая гипертрофия артериальной стенки и неоинтимальная формация, вызывающая окклюзию просвета. Продолжающееся давление и повреждающий поток усугубляют ответ и могут напрямую стимулировать синтез эластина и коллагена во внеклеточной матрице.

Аномалии при вазоконстрикции Больные с легочной артериальной гипертензией, связанной с потоком, проявляют отклонения в вазомоторной сократимости по сравнению с теми, у кого первичная легочная артериальная гипертензия. Увеличение вазоконстрикторов, таких как тромбоксан и эндотелин было документировано у данных больных [12]. В дополнение для мощной вазоконстрикции эндотелин является митогеном клетки гладкой мускулатуры [12]. Здоровые легкие обычно вычищают эндотелин. Однако, при легочной артериальной гипертензии проявляется усиление выработки эндотелина вдоль легочной мускулатуры [19]. Следовательно, эндотелин может способствовать вазоконстрикции и прогрессированию мускуляризации легочного русла при легочной артериальной гипертензии. Интересно то, что у больных перенесших коррекцию врожденного порока I сердца, отмечается снижение уровня эндотелина [11].

Ключевым фактором в регуляции сосудистого тонуса является оксид азота, который через циклический гуанозиновый монофосфат (ГМФ) приводит к вазодилатации и стимулирует ангиогенез с пролиферацией эндотелиальных клеток. Оксид азота также важен, так как стимулирует антиагрегантный эффект и ослабляет нейтрофильную реакцию [12]. У больных с легочной артериальной гипертензией зачастую повышенный уровень циклического ГМФ в моче. Это обратно коррелирует с сердечным выбросом и смешиванием венозной оксигенации, и предположительно, что выброс оксид азота усиливает ответ на повышение сосудистого тонуса. По некоторым данным отмечается увеличение уровня оксида азота во выдыхаемом воздухе у больных с легочной артериальной гипертензией [12]. Однако существует противоречие относительно концентрации синтазы оксида азота (фермента, ответственного за продуцирование оксида азота) у больных с легочной артериальной гипертензией. Синтаза оксида азота существует в нескольких изоформах - индуцибельной, конституциональной и нейронной. Было показано, что возможно как увеличение, так и уменьшение

мускулатуры сосудов и сетевидное повреждение у больных с легочной артериальной гипертензией [12].

Отклонения в ионных каналах, которые управляют мембранным потенциалом гладкой мускулатуры мышечных клеток, также вовлечены в патофизиологический процесс легочной артериальной гипертензии [15]. Существует несколько подтипов каналов калия, и отклонения в передаче импульса каналами были описаны у больных с первичной легочной гипертензией [2]. Каналы, передающие импульс, когда блокирование приводит к накоплению калия в клетке, повышению большего мембранного потенциала и причине деполяризации. Затем кальций проникает в клетку и вызывает вазоконстрикцию. Больные с первичной легочной гипертензией имеют сниженную активность калия, предположительно поэтому гладкомышечные клетки остаются деполяризованными, и сосуды сокращаются из-за повышенного уровня кальция [2]. При легочной гипертензии в гладкомышечных клетках у больных с первичной легочной гипертензией проявляется (маркеры уровня РНК) один из признаков уменьшения калиевых каналов, и в результате повышается тонус сосудов легких [2]. Было представлено, что такое же снижение активности калиевых каналов в гладкомышечных клетках легких определяется в сыворотке больных с легочной артериальной гипертензией, вторичной из-за врожденного порока сердца [13]

1.3. Возможности исследования гемодинамики малого круга кровообращения.

Heath D. и Edwards J. E. в 1958 году дали клиническое описание гистологических поражений, возникающих в легочных артериях, как проявление хронического увеличенного давления в ЛА у больных с ВПС. Они выявили закономерность прогрессирования болезни, что позволило

разделить ее течение на 6 стадий. Это было одним из первых сообщений о возможности решения вопроса радикальной коррекции ВПС, основанной на гистологическом исследовании сосудов легких при проведении биопсии.

Биопсию легких проводят чаще всего для определения операбельности пациентов с ВПС и увеличенным легочным кровотоком с целью выяснения степени морфологических изменений легочных сосудов, для дифференциальной диагностики диффузных заболеваний соединительной ткани. Обычно осуществляют открытую биопсию легких с последующим морфометрическим исследованием мелких сосудов. Следует, однако, отметить, что метод прижизненной биопсии легких у больных с ЛГ сопряжен со значительным риском, не обладает 100-процентной информативностью в связи с неравномерным поражением сосудов легких (1).

Открытая биопсия и торокоскопическая биопсия легких являются травматичными методами и сопровождаются значительным риском осложнений и летального исхода. В связи с низкой вероятностью влияния результатов этой процедуры на диагноз и лечение в настоящее время проведение биопсии легких нежелательно [77].

Значительная частота осложнений и летальности у больных с выраженной ЛГ определила необходимость поиска дополнительных методов диагностики, способствующих прогнозированию риска неблагоприятного исхода [42].

Для оценки тяжести гемодинамических нарушений при ЛГ самым надежным методом является катетеризация полостей сердца и проверка вазореактивности легочного кровообращения [49,54,77]. Когда исследование выполняется в опытных центрах, процедуры имеют низкую частоту осложнений (1,1%) и смертности (0,055%) [38]. В отечественных клиниках с целью определения наличия функционального спазма периферических легочных сосудов были предложены фармакологические пробы с введением различных сосудорасширяющих средств- эуфиллина, ацетилхолина и нитроглицерина- во время проведения катетеризации полостей сердца.

Однако интерпретация получаемых таким образом результатов была достаточно сложна, так как используемые препараты не селективно действуют на сосуды МКК [13,38,39,47].

В зарубежных клиниках применяются экспресс-тесты на определение обратимости ЛГ: при катетеризации равных отделов сердца определяют чувствительность ЛСС к вазодилаторам (ингаляционному NO, внутривенным формам простаглицина или аденозина).

Проверка реактивности легочных сосудов у пациентов с идиопатической ЛГ чаще относится к вопросу вазодилатационной продолжительной терапии. Гемодинамические исходные данные не дают никакого надежного указания на то, какие пациенты позитивно реагируют на применение вазодилаторов. Проверка реактивности легочных сосудов у пациентов с ВПС направлена на определение их операбельности [44].

У детей с ВПС для оценки обратимости изменений сосудов легких в большей степени предпочитаемым вазодилатором является кислород. Кислород- это технически легко и безопасно применимый медикамент, совместно с алколом действенный селективный пульмональный вазодилатор и системный вазоконстриктор [44].

При наличии системно-легочных шунтов, осложненных ЛГ, необходимо рассчитывать объем сердечного выброса за единицу времени по методу Фика и вместе с тем также пульмональное и системное сосудистое сопротивление, включая их соотношение. Потребление кислорода, вдыхаемого легкими, определяется с помощью спирометра или берется их стандартизированных таблиц [8,27,67].

В течение длительного времени катетеризация правых отделов сердца являлась единственным методом исследования, позволяющим оценивать состояние правых отделов сердца, получать характеристики внутрисердечного кровотока, определять давление в правых отделах сердца и ЛА. И в настоящее время методика катетеризации правых отделов сердца является «золотым стандартом» в определении давления в ЛА. Однако

данная методика, будучи инвазивной, имеет ряд ограничений и не может быть использована для динамического наблюдения. Её применение может спровоцировать гипертонический криз в МКК, нарушения сердечного ритма и проводимости, инфекционный эндокарлит [10, 62].

Наиболее высокоинформативным неинвазивным методом обследования пациентов с ВПС является эхокардиография [40]. Основное преимущество ЭхоКГ-исследования заключается в том, что неинвазивно в реальном режиме времени можно оценить размеры и движение сердечных структур, получить характеристику внутрисердечной гемодинамики, определить давление в камерах сердца и ЛА. Однако сопоставимость результатов ЭхоКГ-исследования с данными, полученными при катетеризации сердца, остается дискуссионной [35].

При ЛАГ в основном наблюдаются изменения в правых отделах сердца, ЛГ обуславливает их систолическую и диастолическую перегрузки. Во время ЭхоКГ-исследования могут быть выявлены дискенезия МЖП, которая характеризует систолическую перегрузку, а также увеличение правых отделов сердца, связанное с их диастолической перегрузкой.

Применение доплероэхографических режимов исследования повысило диагностические возможности эхокардиографии. С помощью ДЭхоКГ можно определить наиболее достоверные качественные и количественные признаки ЛГ: весьма точно оценить ЛСС, получить интегральную оценку глобальной функции (систо-диастолическую характеристику) ЛЖ или ПЖ.

Наибольшее значение для выявления ЛГ имеет выраженность трикуспидальной регургитации. При повышении давления в ЛА давление в ПЖ также возрастает, вследствие чего в систолу происходит обратный ток крови из ПЖ в ПП, определяется патологическая трикуспидальная регургитация. При отсутствии обструкции выносящего тракта ПЖ использование струи трикуспидальной регургитации лежит в основе неинвазивного определения СДЛА. Этот метод среди неинвазивных является наиболее точным [73].

BNP и NT proBNP как лабораторные маркеры.

Идея о возможности использовать уровень НУП В типа, как лабораторно диагностический тест при заболеваниях сердца была высказана в начале 1990 х годов [53, 54]. Первое количественное измерение содержания NT"proBNP в плазме человека выполнили Hunt P. J. и соавт. [54]. Результаты исследований, авторы которых количественно определяли BNP, были опубликованы несколько ранее [55]. К началу 2000х годов были опубликованы результаты многочисленных исследований об информативности BNP и NT proBNP в оценке тяжести дисфункции сердца, степени нарушений внутрисердечной гемодинамики, прогнозе исходов ХНК и острой сердечной недостаточности, а также об их использовании в других кардиологических и общетерапевтических ситуациях [56,58]. В дальнейшем число публикаций о диагностической ценности уровня BNP и NT"proBNP в различных клинических ситуациях начало стремительно увеличиваться. Были опубликованы сообщения об отличающейся информативности BNP и NT"proBNP [59]. К настоящему времени за рубежом оба биомаркера прочно вошли в клинико-лабораторную диагностику [60]. Содержание BNP определяют в пробах цельной крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), либо в плазме иммунохимическим методом (норма при обоих методах менее 100 пг/мл). Используют либо стационарные, либо портативные биохимические анализаторы. Широкое распространение получили портативные анализаторы фирмы Biosite Inc. (Triage® MeterPlus) [61]. Некоторые исследователи, в частности японские, определяют BNP радиоиммунологическим методом с помощью специальных наборов (Shionoria BNP kit и др.) [59]. Уровень NT"proBNP в мировой практике определяют в плазме крови электрохемилюминесцентным методом с помощью реактивов и анализаторов (серия Elecsys) фирмы Roche Diagnostics (норма от 125 до 450 пг/мл в зависимости от возраста больных) [11]. В

отечественных исследованиях используют также иммуноферментный метод с помощью реактивов фирмы Biomedica GmbH [62]. При этом варианте анализа нормальные значения NT-proBNP составляют около 500 фмоль/мл.

BNP и NT-proBNP как маркеры дисфункции сердца в кардиологии и других областях терапии BNP и NT-proBNP в настоящее время являются максимально популярными диагностическими тестами на дисфункцию сердца в самых различных клинических ситуациях [60].

Таким образом, NP зарекомендовали себя надёжными лабораторными маркерами для ранней диагностики, оценки тяжести и прогноза дальнейшего течения сердечной недостаточности, обусловленной врождёнными пороками сердца, воспалительными заболеваниями миокарда, дилатационной и гипертрофической

Выводы к главе I.

Таким образом, ЛГ нередко встречается у больных врожденными пороками сердца и крупных сосудов с системно-легочным шунтом. Чем выше градиент давления, который обеспечивает сброс крови слева направо, тем раньше развивается и тяжелее протекает ЛГ. Поэтому при прочих равных условиях частота выявления ЛГ является наибольшей у больных с открытым артериальным (боталловым) протоком и наименьшей у больных с дефектом межпредсердной перегородки. Больные с дефектом межжелудочковой перегородки занимают промежуточное положение в отношении частоты и тяжести ЛГ.

Риск возникновения легочной артериальной гипертензии при врожденных лево-правых сбросах многофакторен. Размер сброса и последующий сброс крови это значительные факторы развития легочной артериальной гипертензии [2]. К примеру, при маленьких или средних ДМЖП только у 3% больных развивается легочная артериальная гипертензия [10]. При больших дефектах (более 1,5 см в диаметре) в 50% случаев.

Значение в размере дефекта помогает отметить, что сосудистое повреждение является результатом повреждения механическим растяжением эндотелия и легочных сосудов при хроническом усиленном легочном потоке. Однако тип дефекта также является важным.

Больные с большими дефектами и практически все больные с общим артериальным стволом, примерно, 50% больных с ДМЖП и только 10% с ДМПП переходят в синдром Эйзенменгера [18].

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в течение 2016-2018 гг. на кафедре Госпитальной педиатрии №2, кардиоревматологическом и грудном отделениях клиники ТашПМИ проведено обследование 81 детей с ВПС, госпитализированных по поводу стационарного лечения.

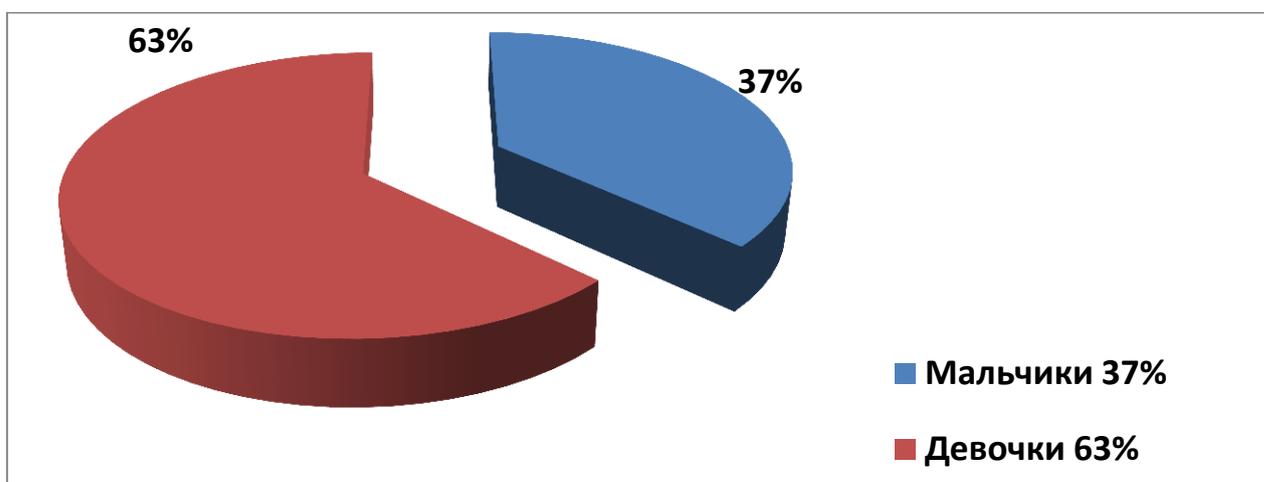
2.1. Общая характеристика обследованных больных

Клиническое обследование предусматривало сбор анамнестических данных, включающий выяснение акушерского анамнеза матери, наследственного предрасположения к тем или иным заболеваниям, анамнез жизни ребенка, перенесенные заболевания, сроков и характера начала заболевания, оценку общего состояния. Диагноз ставился на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных, рентгенологических методов исследования, данных ЭКГ и Эхо-КГ сердца, согласно классификации ВПС у детей (Marder, 1963).

Контингент детей был сформирован методом отбора, в число наблюдавшихся включались все дети с ВПС осложненные с ЛГ и без ЛГ, которые подготавливались к оперативной коррекции порока.

Всего обследовано 56 детей с ВПС осложненные ВЛГ, из которых 34 детей с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и 26 детей с другими пороками сердца (ОАП, комбинированные пороки, ЕЖС) в возрасте от 1 года до 4 лет, госпитализированных по поводу стационарного лечения в кардиоревматологическом и грудничковом отделении клиники ТашПМИ

Распределение детей по полу.



Как видно из данных диаграммы 2.1. среди детей с ВПС осложненными ВЛГ преобладали девочки (63%).

По возрасту в сравниваемых группах среди больных детей как в 1-группе, так и во 2 - группе преобладали дети младше 4 лет. Среди детей с ДМЖП количество детей до 1 года и от 2 до 3 лет было больше.

Таблица 2.1.

Распределение больных в исследовании по возрасту.

Возраст	1 группа (I ст. ЛГ)	2 группа (II ст. ЛГ)	3 группа (III ст. ЛГ)	4 группа (IV ст. ЛГ)	всего
До 1 года	3 (5%)	9 (15%)	5 (8,3%)	2 (3,3%)	19 (31,6%)
1-3 года	2 (3,3%)	12 (20%)	10 (16,6%)	5 (8,3%)	29 (48,4%)
Более 3 лет	6 (10%)	4 (6,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	12(20%)
Всего	11 (18,3%)	25 (41,6%)	16 (26,6%)	8 (13,3%)	60 (100%)

Преобладание в нашей работе пациентов младшего возраста соответствует современным тенденциям в детской кардиологии и кардиохирургии- ранней выявляемости и хирургической коррекции врожденных пороков сердца.

С целью решения поставленных перед нами задач, дети были распределены в группы исследования в зависимости от легочной гипертензии.

Таблица 2.2.

Распределение больных в группы исследования в зависимости от ЛГ.

Тип порока	1 гр (ЛГ – 1 ст)		2 гр (ЛГ- 2 ст)		3 гр (ЛГ 3-ст)		4 гр (ЛГ 4-ст)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ДМЖП	3	5	8	13,3	4	6,6	1	1,6
ДМПП	2	3,3	3	5	2	3,3	1	1,6
ДМПП+ДМЖП	3	5	5	8,3	5	8,3	2	3,3
АВК неполная форма	-		2	3,3	1	1,6	-	-
ДМЖП+ОАП	-		2	3,3	1	1,6	-	-
АВК полная форма	-		2	3,3	-	-	2	3,3
АВК полная форма+ОАП	1	1,6	2	3,3	1	1,6	-	-
ДМЖП+ДМПП+ОАП	1	1,6	1	1,6	-	-	1	1,6
ОАП	1	1,6	-	-	2	3,3	1	1,6
Всего	11	18,3 %	25	41,6 %	16	26,6 %	8	13,3 %

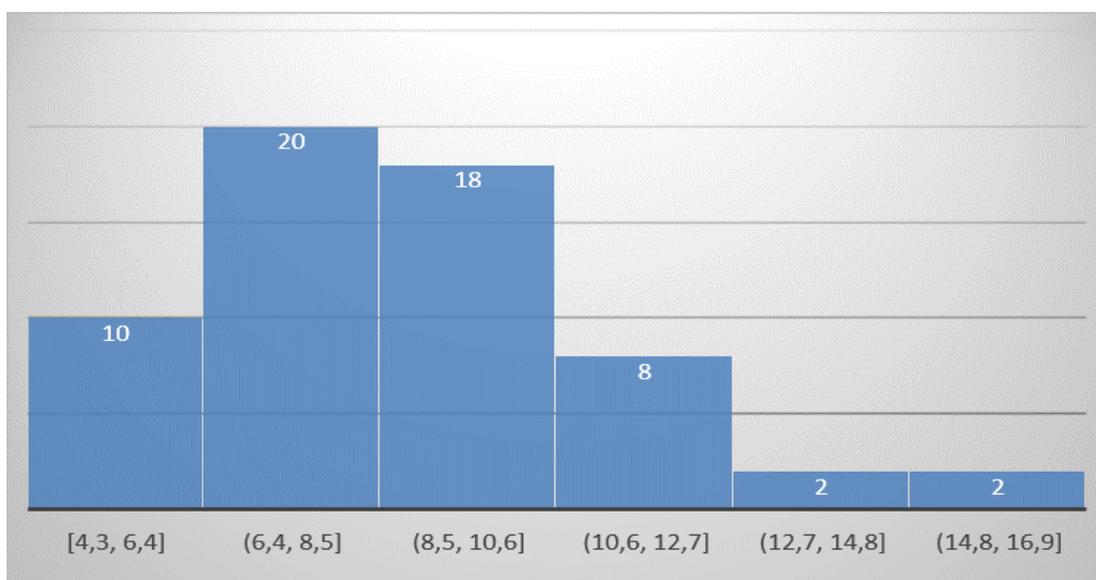
Степень ЛГ определялась по отношению систолического давления в ЛА к системному АД, учитывая классификацию Бураковского В.И. и соав.:

до 30% -1 степень,
30%-70% - 2 степень,
70%-100% - 3 степень,
более 100% - 4 степень

Вес детей составлял от 4,3 до 15 кг, распределение представлено на диаграмме 2.2.

Диаграмма 2.2.

Распределения веса обследованных пациентов.

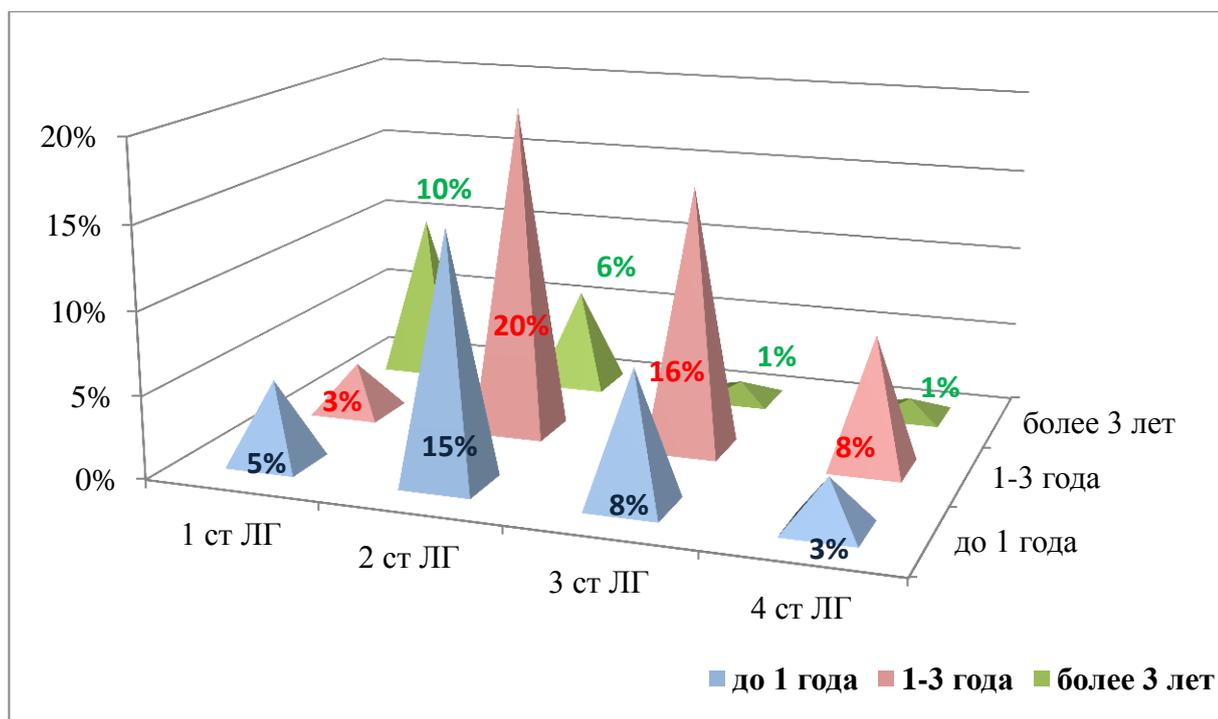


Анализируя диаграмму, можно отметить, что большинство детей – 48 (80%) человека- были с весом до 10,6 кг и 12 (20%) человек- до 14,9 кг. Это связано с тяжелым клиническим течением порока, выраженной сердечной недостаточностью и, как следствие, наличием дефицита веса у детей с ВПС.

В исследовании приняли участие 40 девочек и 20 мальчиков, разброс их по возрастам и весу был практически одинаковым, т.е. распределение в половых группах можно считать однородным.

Диаграмма 2.3.

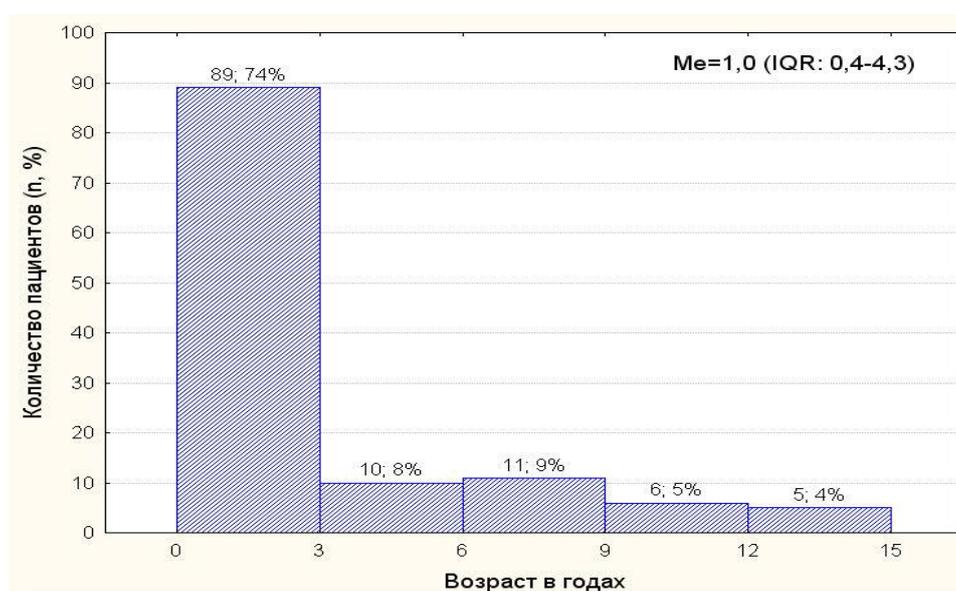
Возрастной состав в группах исследования.

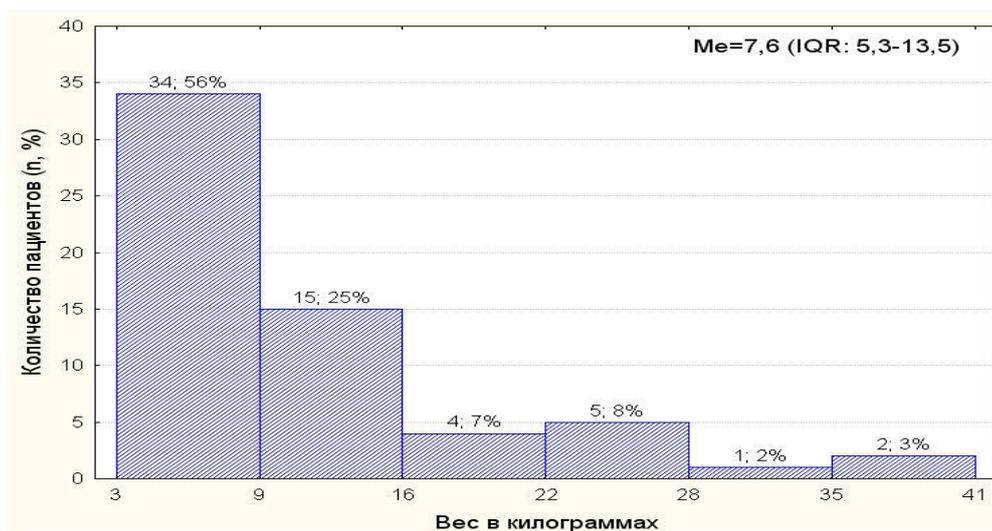


Таким образом, возраст обследуемых пациентов составил от 1 месяца до 15 лет, Me=1,0(IQR:0,4-4,3). Вес детей был от 3 кг до 41 кг, Me=7,6 (IQR:5,3-13,5)

Диаграмма 2.4.

Возрастные показатели в группах исследования.





2.2. Методы обследования пациентов

Комплексное обследование включало: клинико-anamнестический метод, доплер-эхокардиографию и функциональные методы исследования: электрокардиографию, кардиоинтервалографию.

Оценивали внешние малые аномалии развития, в возрасте от 1 года до 15 лет. Для ультразвуковой диагностики был использован аппарат «Acuson 128-XP» (США) в одномерном и двухмерном режиме с использованием импульсной доплер - ЭхоКГ.

Состояние сердечно-сосудистой системы у больных детей оценивалось в динамике заболевания по данным следующих методов:

1. Жалобы больного (родителей) характерных для заболеваний ССС; в основном внимание обращалось на наличие и динамику субъективных симптомов ВПС: болями в сердце, сердцебиениями, перебоями в сердце, головокружениями, обмороками, плохой переносимостью физических нагрузок, общей слабости и быстрой утомляемости. Опрос включал и выяснение анамнеза жизни, анамнеза заболевания. МАРС имеют многофакторную природу развития. Определенную роль в их появлении играют генетические дефекты. Аутосомно-доминантный тип наследования выявлен для аномально расположенных хорд ЛЖ [13].

Появление ВПС может быть связано с нарушением эмбриогенеза на различных сроках беременности. Сбор анамнеза у матерей детей с МАРС показал, что в 72% случаев имело место неблагоприятное течение беременности, в 79% случаев были указания на патологическое протекание родов, у 11% детей в перинатальном периоде были отмечены признаки повреждения центральной нервной системы (родовая травма, асфиксия).

Причинами формирования ВПС являются различные факторы: нарушения эмбриогенеза и кардиогенеза в результате внешних мутагенных влияний, хромосомные и генные дефекты соединительной ткани, а также врожденные аномалии развития соединительной ткани.

2.Выявление объективных клинических симптомов у больных с ВПС включали:

- перкуссия и аускультацию сердца;
- изучение частоты и характера пульса;
- определение местоположения и характера верхушечного толчка;
- измерение показателей артериального давления (АД);

За нормативы частоты пульса в минуту у обследуемых детей приняты нами данные А.Ф.Тура . За нормативные показатели АД у детей приняты нами общепризнанные данные Ф.Н.Серкова с соавторами,1989 года.

3.Инструментальные методы обследования больных включали:

а) ЭКГ диагностика в стандартных и усиленных прекардиальных отведениях для получения информации о функциях проведения, возбуждения и автоматизма сердца.

ЭКГ исследование проводилось при поступлении ребенка в отделение, в процессе лечения (на 3-4 й день), перед выпиской больных детей со стационара. За показатели нормальной ЭКГ у детей приняли данные Н.А.Белоконь и М.Б.Кубергер и М.К. Осколковой в возрастном интервале дошкольного и школьного возрастов и данные Р.А.Калюжной в подростковом периоде детства.

в) ЭхоКГ – диагностика поражения сердца в основном выполнена в клинике ТашПМИ на аппарате марки « Acuson 128 xp» (США). Измерялись основные морфометрические характеристики сердца и магистральных сосудов в соответствии с рекомендациями и разработанными нормативами УЗИ – специалистов.

ЭхоКГ не требует какой либо подготовки. Проводится в положении лежа на спине и/или на боку, неприятных ощущений не бывает (разве что от давления датчиком на грудную стенку и использования специального геля). Время исследования 30-60 минут.

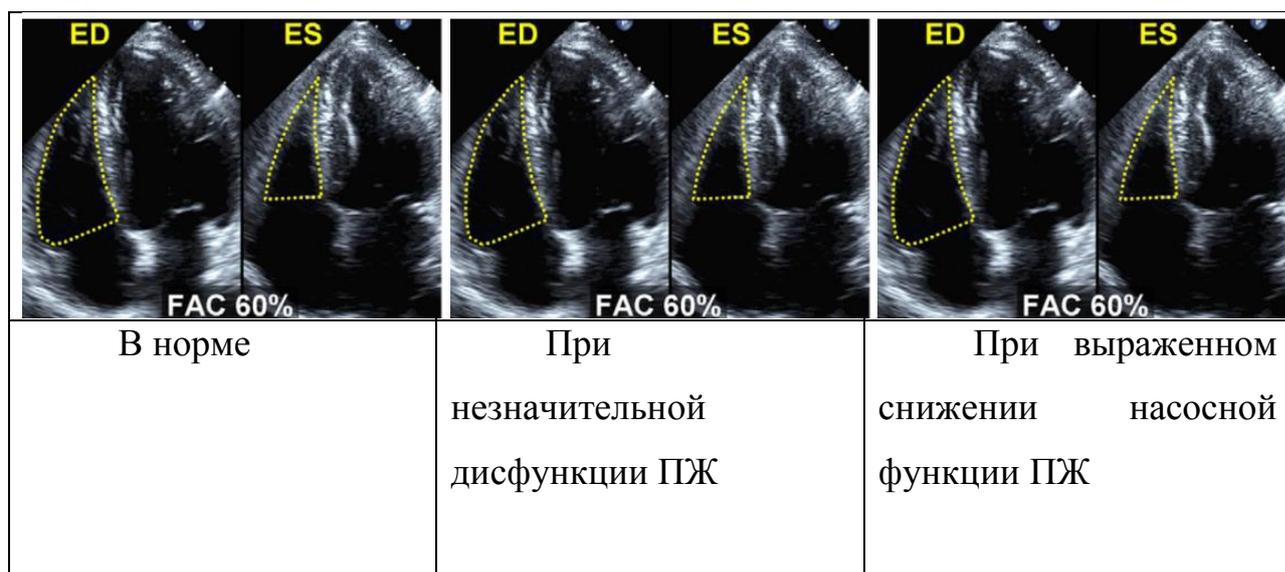
Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась всем больным в М-модальном и двумерном режимах по стандартной методике Американской ассоциации эхо-кардиографии (Sahn D.J. и соавт., 1978; Фейгенбаум Х., 1999). По общепринятой методике оценивали общую сократимость миокарда, состояние клапанного аппарата, измеряли размеры стенок и полостей левого желудочка (ЛЖ) по стандартной методике в двухмерном и одномерном режимах, а также в режимах импульсной и непрерывно-волновой ЭхоКГ. Из пара-стернальной позиции по длинной оси ЛЖ в М-режиме определялись следующие параметры левых отделов сердца: Ао — размер просвета корня аорты на уровне клапана, мм; ЛП — диаметр полости левого предсердия, мм; КСР — конечно-систолический размер полости левого желудочка, мм; КДР — конечно-диастолический размер полости левого желудочка, мм; КСО — конечный систолический объем левого желудочка, мл; КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, мл; КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, мл; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, мм; ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка, мм; а также правых отделов сердца: ПЖ — размер полости правого желудочка, мм; СДПЖ — среднее давление в полости правого желудочка, мм рт. ст. Рассчитывались ударный объем (УО, мл), фракция выброса (ФВ, %) левого желудочка. Количественную оценку степени легочной гипертензии осуществляли путем измерения диаметра основного ствола легочной артерии, скорости кровотока

V в легочной артерии и максимального систолического градиента давления SGPmax в легочной артерии.

Заключение выдается на специальном бланке с указанием результатов стандартных измерений и описанием исследования. При аппаратной возможности имеет смысл записать исследование на обычный компьютерный диск. Это позволит при необходимости получить второе мнение по проведенному исследованию, картинок и распечаток для этого недостаточно, т.к. сердце структура динамическая, и важно оценивать его работу именно в видео режиме. Рентгенографию сердца проводилась в прямой и, по показаниям, в боковой проекции, по рекомендациям РРО оценивались вид и морфология пневмонической инфильтрации; неравномерность пневматизации; наличие интерстициальных изменений; ателектазов и кардиомегалии по значению кардиоторакального индекса согласно градации, предложенной Ю. Н. Константиновым (1963).

Высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) органов грудной клетки с использованием методики отдельных срезов с последующим определением плотности легочной ткани по шкале Хаунсфилда (HU) проведена с диссоциацией клиничко-лабораторных данных, с подозрением на хронические обструктивные заболевания лёгких, врожденные аномалия развития бронхолёгочной системы.

Параметр эхокардиографии, отражающий систолическую функцию ПЖ



2.3. Исследование уровня NT-proBNP

BNP и NT-proBNP широко используется как маркеры дисфункции сердца в кардиологии и других областях терапии BNP и NT-proBNP в настоящее время являются максимально популярными диагностическими тестами на дисфункцию сердца в самых различных клинических ситуациях [60].

Для исследования количественное определение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в обработанной гепарином плазме крови на анализаторе IMMULITE 2000 (Германия). «NT-proBNP» является вспомогательным тестом для "in vitro" диагностики застойной сердечной недостаточности. В основе теста IMMULITE 2000 «NT-proBNP» (N-терминальный мозговой натрийуретический пептид) – твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ («сэндвич»).

Взятие образца

Возьмите кровь пациента из вены в пробирку. Запишите время взятия и отделите сыворотку от форменных элементов.

Внимание:

- Сыворотка крови непригодна для исследования.
- Для очистки липемических проб рекомендуется ультрацентрифугирование.
- Наличие гемолизированных проб показывает, что с образцами (до поступления в лабораторию) обращались неправильно, поэтому результаты должны интерпретироваться с осторожностью.
- На результаты анализа может влиять использование для сбора образца пробирок некоторых производителей, причиной этому могут быть: материал, из которого изготовлены пробирки, используемые в них гелевые или другие барьеры, активаторы формирования фибринового сгустка, антикоагулянты. Набор IMMULITE 2000 NT-proBNP не тестирован с пробирками всех возможных типов, но результаты некоторых проведенных исследований представлены в разделе «Альтернативные типы образца».

Требуемый объём: для проведения одного теста используется 50 мкл обработанной гепарином плазмы.

Хранение: образцы (плазма) могут храниться в холодильнике при температуре 2-80С в течение трех дней, при температуре -200С – до шести месяцев.

Предупреждения и Меры предосторожности.

- Набор применяется только для диагностики *in vitro*.
- Реагенты должны храниться при температуре 2-80С. Все манипуляции проводите в соответствии с прилагаемой инструкцией.
- При тестировании использованных для создания набора материалов человеческого происхождения не обнаружено антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, поверхностному антигену гепатита В и антител к гепатиту С, а также не выявлено активности на сифилис. Тем не менее, никакие тестирующие методики не дают абсолютной уверенности в том, что лабораторные образцы не содержат ВИЧ, вируса гепатита или других инфекционных агентов. Поэтому с данными реагентами необходимо

обращаться как с потенциально инфекционно-опасным материалом, согласно национальным руководствам по биологической безопасности.

- Азид натрия в концентрации менее 0.1 г/дл добавлен в качестве консерванта. Чтобы избежать возникновения взрывоопасных азидов в свинцовых и медных водопроводах, реагенты можно сливать в канализацию только после значительного разведения, при этом смывать большим количеством воды. Периодически промывайте трубы 10% раствором гидроокиси натрия.
- Хемилюминесцентный субстрат не должен попадать под воздействие прямых солнечных лучей (так как он светочувствителен), загрязняться щелочной фосфатазой.
- Используйте только деионизированную воду.

Процедура анализа

Данный тест специально разработан для системы IMMULITE 2000. Для получения наилучших результатов важно выполнять все рекомендации, описанные в инструкции к прибору IMMULITE 2000.

В Инструкции Пользователя IMMULITE 2000 имеется описание анализатора и изложены следующие разделы: предназначение; инсталляция; принципы действия; технические характеристики и спецификации; правила работы; калибровка; обработка результатов; правила безопасности; предостережения и ограничения; техническое обслуживание; контроль качества.

Контрольные материалы:

В каждой серии исследований необходимо тестировать контрольные образцы (по крайней мере, двух уровней концентрации NT-proBNP) для обеспечения контроля качества.

Ожидаемые значения

Референсные значения были получены с помощью набора IMMULITE 2500 NT-proBNP. На основании высокой сходимости результатов, полученных при сравнении IMMULITE 2000 NT-proBNP и IMMULITE 2500

NT-proBNP (см. раздел «Сравнение методов 2»), при работе с данными наборами можно ориентироваться на одни и те же референсные значения.

Всего было проанализировано 217 образцов обработанной гепарином плазмы, из которых 124 было получено от практически здоровых доноров и 93 предположительно «нормальных» пробы пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе – из референсной лаборатории. Результаты проведенного исследования представлены в таблице ниже (для пациентов моложе 75 лет пороговое значение 125 пг/мл, для пациентов старше 75 лет – 450 пг/мл)⁸

Референсная группа		
	<75 лет (n = 124)	75+ лет (n = 93)
Медиана	28.5 пг/мл	172 пг/мл
95 ^й Перцентиль	110 пг/мл	589 пг/мл

Методы статической обработки результатов исследование

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием библиотеки статистических функций, с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота,%), критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке результатов клинических и лабораторных исследований (Зайцев В. М. и др., 2003).

Вывод к главе II

Таким образом, исследование проводилось в течение 2016-2018 гг. на кафедре Госпитальной педиатрии №2, кардиоревматологическом и грудном отделениях клиники ТашПМИ проведено обследование 81 детей с ВПС,

госпитализированных по поводу стационарного лечения. Для динамического наблюдения в проспективном исследовании выделили случайным образом 81 детей с ВПС осложненными ЛГ и без ЛГ.

Пациенты распределялись в группы в зависимости от степени легочной гипертензии, которая диагностировалась по данным ЭхоКГ.

Степень ЛГ определялась по отношению систолического давления в ЛА к системному АД, учитывая классификацию Бураковского В.И. и соав.: до 30% - 1 степень, 30%-70% - 2 степень, 70%-100% - 3 степень, более 100% - 4 степень.

В результате проведенного обследования у 11 (20%) пациентов была диагностирована ЛГ 1 степени, у 12 (21,8%) ЛГ 2 степени, у 26 (47,2%) ЛГ 3 степени, у 7 (12,7%) ЛГ 4 степени.

Всего обследовано 56 детей с ВПС осложненные ВЛГ, из которых 34 детей с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и 26 детей с другими пороками сердца (ОАП, комбинированные пороки, ЕЖС) в возрасте от 1 года до 4 лет.

Как маркеры дисфункции сердца в кардиологии и других областях терапии BNP и NT-proBNP в настоящее время являются максимально популярными диагностическими тестами на дисфункцию сердца в самых различных клинических ситуациях [60].

Для исследования количественное определение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) использовали в обработанной гепарином плазме крови на анализаторе IMMULITE 2000 (Германия).

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

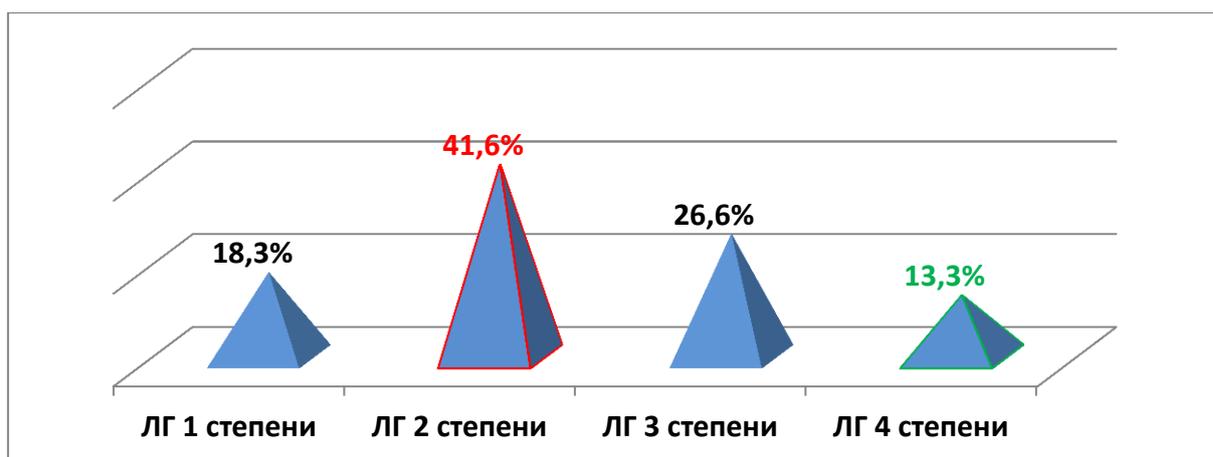
3.1. Клинические показатели развития легочной гипертензии у детей с ВПС.

Для начала нами было рассмотрено взаимосвязи степени ЛГ с анатомическим типом ВПС.

С этой целью, нами было проанализировано 81 эхокардиограмм у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, осложненными легочной артериальной гипертензией различной степени. Легочная гипертензия определялась по Бураковскому, и у 18,3% была диагностирована первая степень легочной гипертензии, у 41,6% - вторая степень, у 26,6% - третья степень и у 13,3% детей - четвертая степень легочной гипертензии (диаграмма 3.1).

Диаграмма 3.1.

Распределение больных по степени ЛГ.



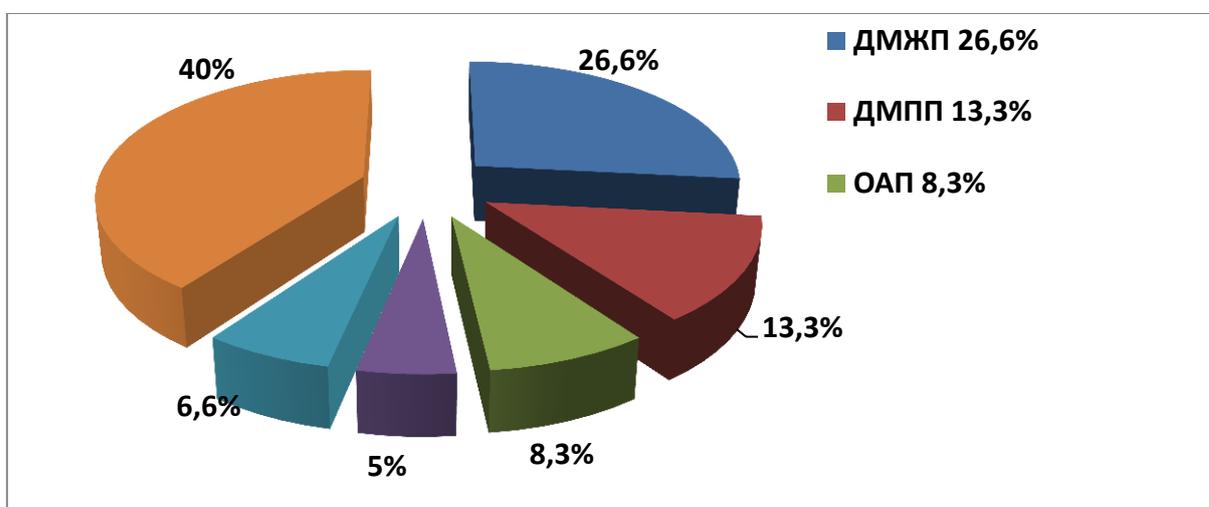
Степень ЛГ определялась по отношению систолического давления в ЛА к системному АД, учитывая классификацию Бураковского В.И. и соав.:

до 30% -1 степень, 30%-70% - 2 степень, 70%-100% - 3 степень, более 100% - 4 степень.

Анализ вида порока при развитии ЛГ показал что, врожденные пороки сердца с изолированным шунтом крови на уровне межжелудочковой перегородки в 26,6% случаев, пороки с шунтом крови на уровне предсердий лишь в 13,3% случаев, а сочетанные пороки сердца до 40% случаев.

Диаграмма 3.1.

Виды ВПС в исследовании.



Исходя из диаграммы, мы можем сказать, что чаще всего в нашей практике встречалась ЛГ I- Пстепени. Это говорит о том, что у детей от 0 мес. до 2 лет с ВПС чаще определяется ЛГ.

Сопряжение легочной гипертензии с типом врожденного порока нами распределено в следующей таблице (табл.3.2), где представлены такие комбинации различных нозологических форм.

**Взаимосвязь различных пороков сердца со степенью легочной
гипертензии**

Порок сердца		ЛГ I-й ст.	ЛГ II- ст.	ЛГ III- ст.	ЛГ IV-ст	Всего
ДМЖП	n	15	9	7	3	34
	%	44.1%	26,4%	20,5%	8,8%	
ДМПП	n	3	2	0	0	5
	%	60%	40%	-	-	
ДМЖП+ ДМПП	n	-	2	1	-	3
	%		66,6%	33,4%		
ДМЖП+ОАП	n	2	2	-	-	4
	%	50%	50%			
ОАП	n	3	1	-	-	4
	%	75%	25%			
ДМЖП+ТМС	n	5	4	1	-	10
	%	50%	40%	10%		

Как видно из таблицы, пациенты с ДМЖП в два раза чаще осложняются с разными степенями ЛГ. В нашей практике больше наблюдалась ЛГ I степени между пациентов с ДМЖП у 15 (44,1%). Мы отметили только у детей с ДМЖП III-IV степень ЛГ. В большей части среди пациентов с ДМПП у 3/5 (60%) отмечалось ЛГ I степени. У 2/3 (66,6%) пациентов отмечалось ЛГ II степени. У равных пациентов с ДМЖП+ДМПП отмечалось ЛГ I-й степени. У $\frac{3}{4}$ (75%) пациентов с ОАП отмечалось ЛГ I степени. У половины (50%) пациентах с ДМЖП+ТМС отмечалось ЛГ I степени.

Таким образом, врожденный порок сердца ДМЖП наиболее чаще осложняется с ЛГ. Мы должны своевременно выявить порок и назначить

лечение, для предотвращения осложнений и их разгара. У пациентов с комбинированным пороком ДМЖП+ДМПП осложнённые с ЛГ I степенью часто протекает незаметно, и пациенты обращаются уже при развитом осложненным ЛГ II степенью.

Значит у детей с одним пороком (I группа) в два раза чаще осложняются ЛГ I степени. В нашем исследовании мы отметили, что у детей с ДМЖП отмечается ЛГ III-IV степени, которое приводит к легочному гипертоническому кризу, которое развивается в 6-7 месячном возрасте.

У детей с комбинированными пороками (II группа) отмечалось ЛГ I-II степени.

В результате проведенного анализа было выявлено, легочная гипертензия III-IV степени зарегистрирована у больных с врожденными пороками образованными одной нозологической формой. Врожденные пороки сердца с шунтом крови на уровне межжелудочковой перегородки больше предрасполагают к развитию высокой легочной гипертензии, чем ВПС с дефектом межпредсердной перегородки. Самым неблагоприятным является сочетание дефектов межжелудочковой перегородки и межпредсердной перегородки.

Как видно из таблицы, ДМЖП осложняется легочной гипертензией 1-й степени у 15 (44,1) пациентов, ДМЖП+ТМС- у 5 (50%) пациента, ДМПП – у 3 (60%) и ОАП у 3 (75%) пациентов, ДМЖП+ОАП-у 2 (50%) пациентов. ДМЖП у 9 (26,4%) пациентов и сочетание ДМЖП с ТМС- у 4 (40%) пациентов – наиболее часто приводит к ЛГ 2-й степени. Легочной гипертензией 3-й степени осложняется ДМЖП у 7 (20,5%) и сочетанные пороки ДМЖП+ДМПП у 1(33,4%) и ДМЖП+ТМС у 1 (10%) пациентов. Легочная гипертензия 4-й степени наиболее часто встречается при ДМЖП – у 3 (8,8%) пациентов.

Проведенный анализ показал, что врожденные пороки сердца с шунтом крови на уровне межжелудочковой перегородки больше предрасполагают к развитию легочной гипертензии, чем ВПС с дефектом межпредсердной

перегородки. А также ВПС с ДМЖП часто осложняются легочной гипертензией 3-4-й степени.

В нашем исследовании и дети в возрастном аспекте от 0 месяца до 3 лет были распределены в зависимости от степени ЛГ. I степень ЛГ отмечалось у 20 (33,3%) пациентов в возрасте от 0 мес. До 6 мес., I –II степень ЛГ составляют 14 (23,3%) пациентов в возрасте от 6мес. До 1 года, II степень ЛГ составляют 17 (28,3%) пациентов в возрасте 1-2 лет, III-IV степень ЛГ отмечалось у 9 (15%) пациентов старше 2 лет.

При осмотре детей было обращено внимание на жалобы, на течение периода беременности у матерей, преморбидный фон ребенка, на клинические данные, лабораторные данные, лечение и течение дооперационного периода.

Наиболее часто родители пациентов предъявляли жалобы на одышку. У 4 (6,7%) больных она наблюдалась в покое, 47 (78,4%) детей- при физической нагрузке и/или кормлении, 9 (15%) больных не предъявляли жалобы на одышку. Родители 56 (93,3%) пациентов отмечали у ребенка задержку физического развития. Жалобы на утомляемость предъявляли 41(68,4%) больных, у 18 (30%) пациентов отмечалось потливость. Жалобы на частые респираторные заболевания наблюдалась у 49 (81,7%) пациентов. Распределение жалоб у пациентов с врожденными пороками сердца в зависимости от пола представлено в табл. 3.1.

Диаграмма 3.1.

Клинические проявления в группах исследования.



Таким образом, из диаграммы видно, что во 2 группе исследования клинические признаки сердечной недостаточности, такие как одышка, учащение пульса, больше проявлялись у детей с ВПС осложнённой ЛГ.

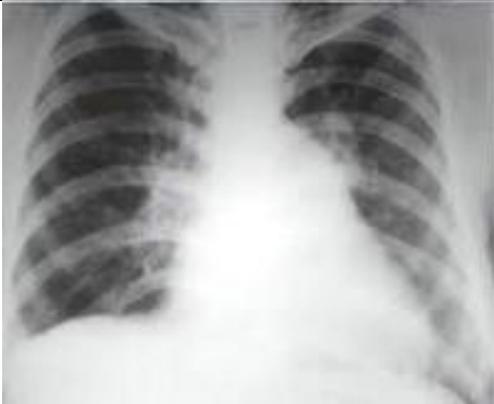
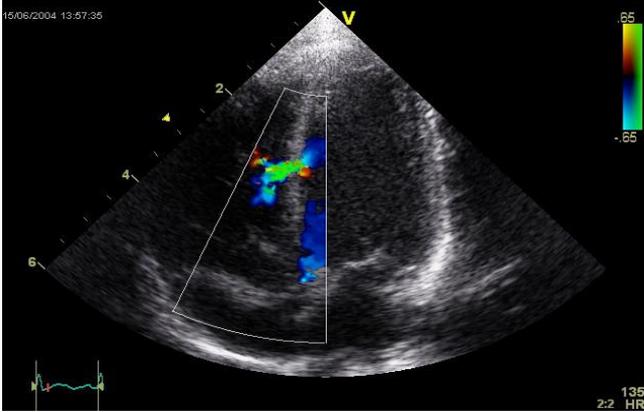
Также отмечалось, что клинически значимым признаком в прогнозировании более высокой степени легочной гипертензии является плохая прибавка в весе, также наблюдается тенденция к сопряженности одышки.

При осмотре у пациентов сатурация составила от 65 до 99% (средняя $92,71 \pm 5,21\%$).

На рентгенограмме органов грудной клетки у пациентов отмечалось усиление легочного рисунка.

Рисунок 3.1.

**Рентгенографические и ЭхоКГ признаки при ВПС осложнённой
высокой легочной гипертензией.**

	<p>Рентгенологические признаки ВПС, ДМЖП, с ВЛГ.</p>
	<p>Эхокардиографическое изображение дефекта межжелудочковой перегородки в мышечной части.</p>

Также при изучении клинических признаков СН у детей с ВПС осложнённой ЛГ обращали внимание на жалобы со стороны родителей которые связали со степенью ЛГ и возрастом.

Таблица 3.2.

Жалобы в зависимости от степени ЛГ

Жалобы	І ст. ЛГ	I-II ст. ЛГ	II ст. ЛГ	III-IV ст. ЛГ
	0-6 мес.	6мес.-1 год	1-2 год	➤ 2 года
Одышка при нагрузке	20 (33,3%)	13 (21,6%)	17 (28,3%)	5 (8,3%)
Одышка в покое	-	-	-	4 (6,7%)
Посинение носогубного треугольника	-	-	-	4 (6,7%)
Белково-энергетическая недостаточность	17 (28,3%)	13 (21,6%)	17 (28,3%)	9 (15%)

Проведенный нами анализ показал, что у всех пациентов с различными степенями легочной гипертензии отмечалась одышка при нагрузке и белково-энергетическая недостаточность.

По таблице мы видим, одышка при нагрузке отмечалась у 20 (33,3%) пациентов с I ст. ЛГ, у 13 (21,6%) пациентов с I-II ст. ЛГ, у 17 (28,3%) пациентов с II ст. ЛГ и у 5 (8,3%) пациентов с III-IV ст. ЛГ. Одышка в покое отмечается у 4 (6,7%) пациентов с III-IV ст. ЛГ. ЗФР отмечалось у 17 (28,3%) пациентов с I ст. ЛГ, у 13 (21,6%) пациентов с I-II ст. ЛГ, у 17 (28,3%) пациентов с II ст. ЛГ, у 9 (15%) пациентов с III-IV ст. ЛГ. Цианоз носогубного треугольника отмечалось у 4 (6,7%) пациентов с III-IV ст. ЛГ.

По данным ретроспективного анализа во всех степенях ЛГ более выражена одышка при нагрузке и ЗФР более выражены не зависимо от возраста.

Из таблицы видно, что у всех пациентов с ЛГ отмечается плохая прибавка в весе. У пациентов с ВПС, осложненными различными стадиями ЛГ

встречались различной степени белково-энергетической недостаточности.

Таблица 3.3.

Преморбидный фон детей с врожденными пороками сердца

Фоновые состояния	I группа (%) n = 25	II группа (%) n = 56
Белково-энергетическая недостаточность	88,2	68,2
Рахит	32,3	36,3
Анемия	-	-

Изучение преморбидного фона детей показало, что среди детей с одним пороками с комбинированными пороками чаще встречались различной степени белково-энергетической недостаточности, зарегистрирован рахит различной степени. Анемии у детей не отмечалось.

Изучение акушерского анамнеза выявило, что у детей в I группе беременность протекала гестозом 1-2 степени, во II группе патология беременности отмечалась в I половине (инфекционные заболевания). Обычно такие дети рождались в срок, почти половина детей 31 (51,6%) были рождены от I-II беременности, 29 из них (48,3%) - от III-IV беременности. Вес их при рождении в основном был выше 3000,0 (68,3%).

У пациентов в возрасте 0-6 месяцев с ЛГ I степени отмечались следующие клинические данные: кожные покровы бледные, костно- суставная система: затылок скошен, рахитические четки, Гаррисонова борозда. Мышечная система сила и тонус в норме. Одышка, смешанная с преобладанием инспираторного типа дыхания. Перкуторно в легких укорочение легочного звука. Аускультативно в прикорневых зонах на фоне ослабленного дыхания сухие жужжащие хрипы. Пальпаторно верхушечный толчок разлитой. Границы относительной сердечной тупости: правая- 1 см кнаружи от парастеральной линии, левая-1 см кнаружи от l. mamillaris, верхняя- II

ребро. Аускультативно: тоны сердца приглушены, ритмичные. При выслушивании вдоль левого края грудины в III-IV межреберье, с *punctum maximum* III межреберье выслушивается систолический шум. Акцент II тона над *arteria pulmonalis*. Печень увеличена, край закругленный, консистенция мягкая, поверхность гладкая.

У пациентов в возрасте от 6 месяцев до 1 года с I-II степенью ЛГ были зарегистрированы следующие клинические показатели: кожные покровы бледные, костно- суставная система: затылок скошен, рахитические четки, Гarrisона борозда. Мышечная система сила и тонус в норме. Одышка смешанная с преобладанием инспираторного.

Перкуторно в легких укорочение легочного звука. Аускультативно ослабленное дыхание.

Пальпаторно верхушечный толчок разлитой. Границы относительной сердечной тупости: правая- 1,5 см кнаружи от парастернальной линии, левая- 1 см кнаружи от *l. mamillaris*, верхняя- II ребро.

Аускультативно: тоны сердца приглушены, ритмичные. При выслушивании вдоль левого края грудины в III-IV межреберье, с *punctum maximum* III межреберье выслушивается систолический шум. Акцент II тона над *arteria pulmonalis*.

Печень увеличена, край закругленный, консистенция мягкая, поверхность гладкая.

Нарушение гемодинамики приводит к увеличению размеров сердца и изменению его функции. Существует ряд показателей ЭхоКГ, отражающих функциональное состояние сердца при нарушении гемодинамики в легких.

Таблица 3.5.

Показатели сатурации кислорода и артериального давления у детей в группах исследования.

Показатель	1 группа исследования	2 группа исследования
SaO ₂ , %	80±6 (80-86)	80±4 (76-84)
Систол. давление в ПЖ, мм Нг	75±21 (54-96)	74±25 (51-99)
САД, мм рт.ст	90 (85,0 ±5,0)	91 (85,5 ±5,5)
ДАД, мм рт.ст.	60(55,0 ±61,0)	59(55,0 ±4,0)
Данные представлены в виде среднего (M) ± стандартная ошибка среднего (SD). В скобках указаны минимальное и максимальное значения в каждой группе		

Таким образом, наблюдается утяжеление степени ЛГ при сочетании двух и трех врожденных пороков сердца с лево-правым шунтом у одного пациента. Врожденные пороки сердца с шунтом крови на уровне межжелудочковой перегородки и их комбинация с ОАП больше предрасполагают к развитию высокой легочной гипертензии, чем ВПС с дефектом межпредсердной перегородки.

Пациенты во II группе исходно помимо более выраженных изменений гемодинамики, были тяжелее по клиническому состоянию и имели более выраженные признаки сердечной недостаточности (УО ниже на -30,3 мл ($p < 0,05$), уровень белка NT-proBNP был выше на +1202,2 пг/мл ($p < 0,01$) в сравнении с I группой).

Таблица 3.6.

ЭКГ показатели в группах исследования.

Показатели	1 группа исследования	2 группа исследования
Признаки гипертрофии правого и/или левого желудочков,	100%	100%
Нагрузка на предсердия	100%	100%
Нарушения проводимости в виде блокады правой ножки пучка Гиса	63%	64%
Метаболические изменения миокарда желудочков	95%	93%
Экстрасистолии	32%	35%

3.2. Эхокардиографические показатели сердца у детей с врожденными пороками сердца с различной степенью легочной гипертензии.

Наиболее высокоинформативным неинвазивным методом обследования пациентов с ВПС является эхокардиография [35,40]. Основное преимущество ЭхоКГ- исследования заключается в том, что неинвазивно в реальном режиме времени можно оценить размеры и движение сердечных структур, получить характеристику внутрисердечной гемодинамики, определить давление в камерах сердца и ЛА. Однако сопоставимость результатов ЭхоКГ- исследования с данными, полученными при катетеризации сердца, остается дискуссионной.

Любые патологические изменения в сердечно-сосудистой системе, а тем более изменение пред- и постнагрузочных характеристик сердца, развивающихся при врожденных пороках сердца, приводят к ремоделированию сердца и сосудов (Pfeffer M.A.,1990; Соколов А.А., 2009).

Таблица 3.4.

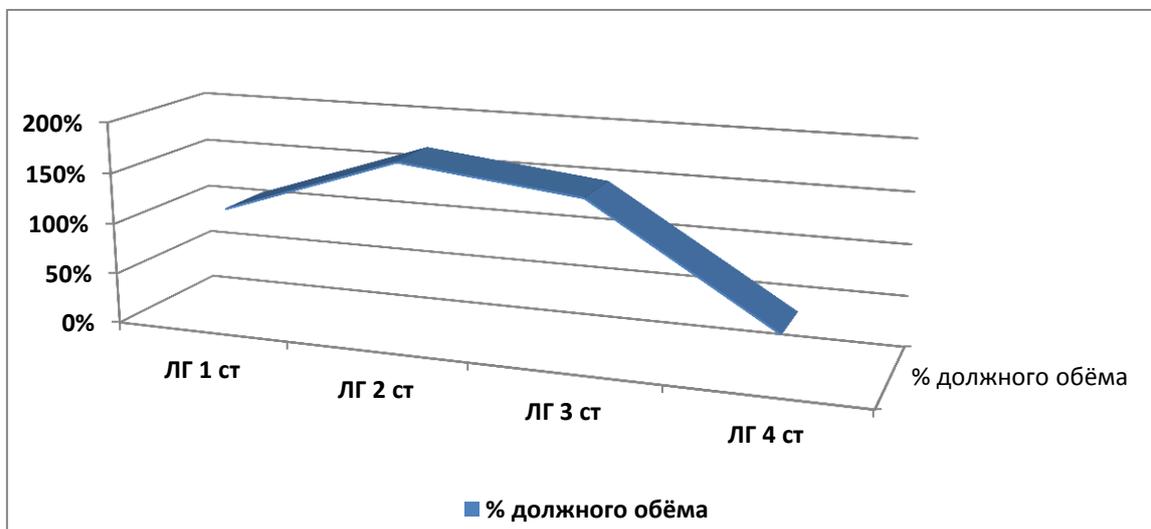
Эхокардиографические критерии легочной гипертензии.

Определение	Критерии	Класс	Уровень
ЛГ маловероятна	V _{тк} регургитации - 2.8 м/с, СДЛА-36 mmHg, Отсутствуют дополнительные ЭХОКГ – критерии ЛГ	I	B
ЛГ возможна	V _{тк} регургитации -2.9 м\с, СДЛА = 37 – 50 mmH	IIa	C
ЛГ достоверна	V _{тк} регургитации > 3.4 m/s, СДЛА > 50 mmHg	III	C
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии V _{тк} регургитации – скорость кровотока трикуспидальной регургитации			

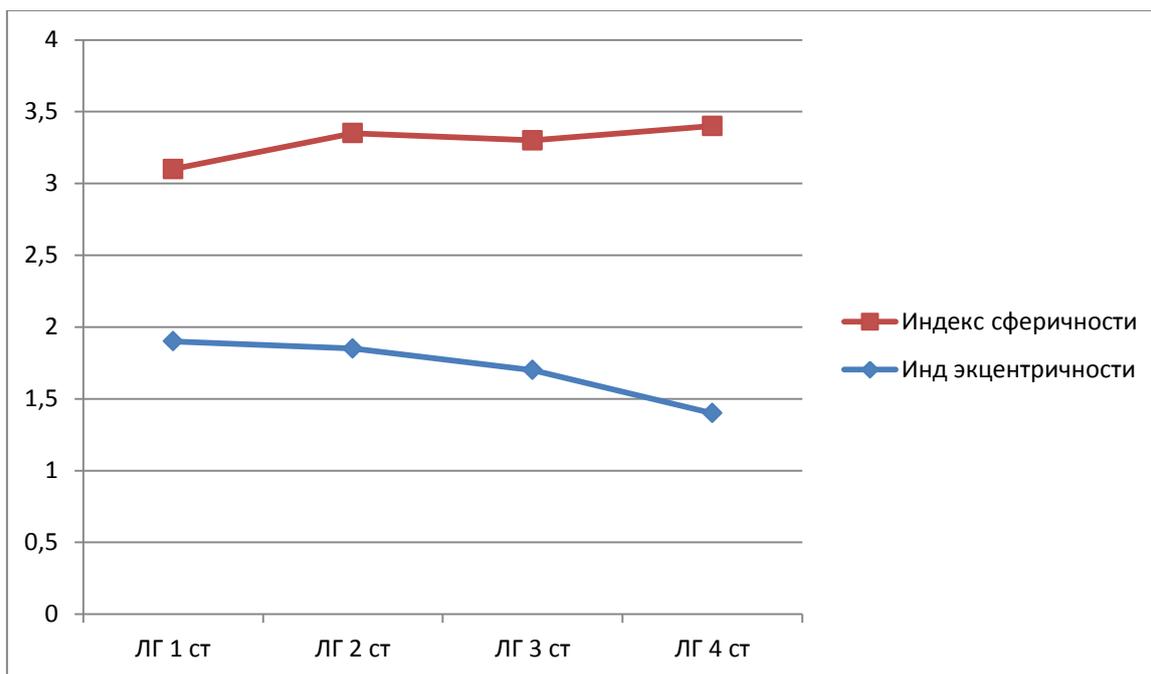
Мы провели оценку ремоделирования сердца у пациентов с ВПС в зависимости от степени ЛГ. В связи с тем, что в исследование были включены дети разного возраста и соответственно массой тела, для сравнения между группами мы использовали не абсолютные значения показателей, а процентное соответствие антропометрическому прогнозу.

Диаграмма 3.3.

Процентное соответствие антропометрическому прогнозу значения КДО (А) и показателей формы (В) левого желудочка в зависимости от степени ЛГ - достоверное отличие от нормы (А)



В)



Отмечено, что при нарастании ЛГ до 3 степени происходит достоверное

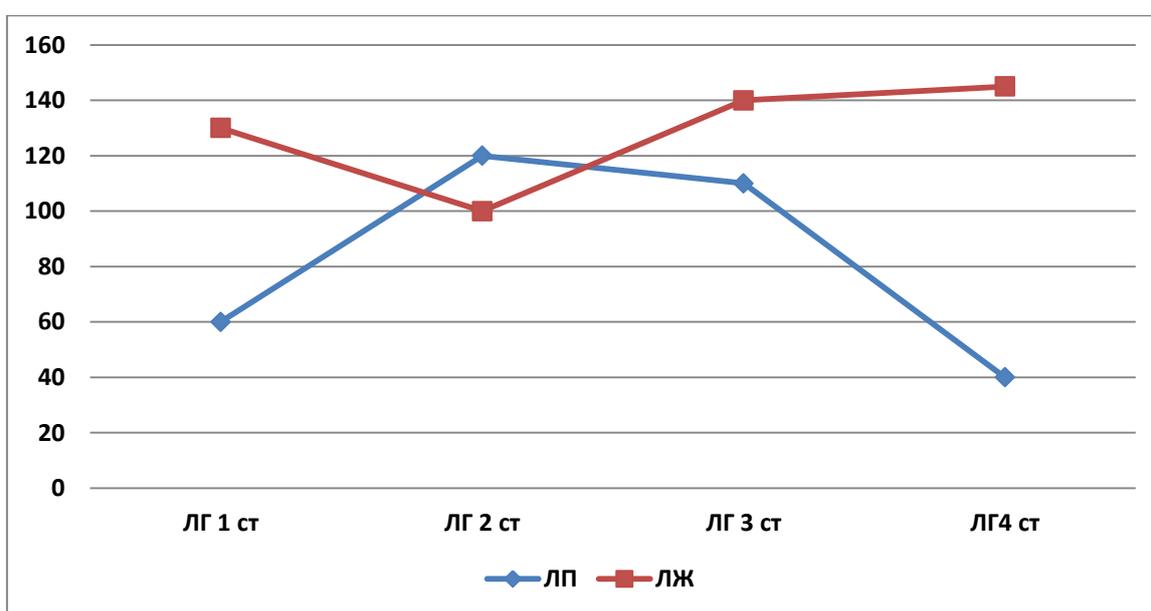
увеличение объема ЛЖ, а у больных с ВПС и ЛГ 4 степени наблюдается

достоверное уменьшение объема ЛЖ, относительно индивидуально

прогнозируемых норм. Также зарегистрировано достоверное отличие от нормы индекса эксцентricности и сферификации ЛЖ в группе детей с ВПС, осложненными ЛГ 4 степени. Он увеличивается по длинной оси и приобретает «сплюснутый» контур по короткой оси, то есть становится эксцентричным.

Диаграмма 3.4.

Объемы правого и левого предсердий у пациентов с различной степенью легочной гипертензии.



Анализ изменений объемов предсердий при увеличении давления в МКК

выявил достоверное увеличение от нормы должного объема ПП у пациентов с ЛГ 1 степени. При ЛГ 2-3 степени зарегистрировано значимое увеличение объема ЛП. Особое внимание заслуживает факт достоверного уменьшения нормативного объема ЛП у больных с ВПС, осложненными ЛГ 4 степени, что согласуется с редукцией объема ЛЖ. Пациенты с ЛГ 3-4 степени, у которых достоверно не различался уровень СДПЖ, имели достоверную разницу по редукции объема ЛП относительно нормативных значений: $98,21 \pm 12,36$ и $67,3 \pm 10,22$ (% от должного значения) соответственно.

При изучении контрактильности желудочков сердца определялась лишь тенденция к снижению ФВ ЛЖ по мере нарастания легочной гипертензии и достоверная редукция индекса сократимости ПЖ у пациентов с ЛГ 4 степени относительно нормальных значений.

Снижение легочного венозного возврата при высокой степени ЛГ не было причиной депрессии контрактильности ЛЖ, но приводило к уменьшению ударного объема ЛЖ, что при отсутствии конкордантного ответа хронотропного компонента способствовало формированию диастолической СН.

Анализ особенностей объемного кровотока в ЛА с помощью неинвазивного ультразвукового маркера кровотока – VTI, выявил увеличение от нормы кровотока изгнания из ПЖ в ЛА, что свидетельствовало, как об объемной перегрузке МКК, так и о вероятном сохранении патентности сосудов легких у пациентов с ЛГ 1-3 степени (Abbas A.E.,2003; Vlahos A.P.,2008).

Одной из задач нашего исследования была попытка использования интегрального показателя ремоделирования ЛЖ для количественной характеристики как степени выраженности диастолических нарушений, так и депрессии его систолической функции.

Систолическое ремоделирование ЛЖ характеризуется изменением его формы – нарастанием сферификации, в то время как диастолическое - увеличением овоидности ЛЖ и повышением эксцентриситета. Зарегистрировано значимое систолическое ремоделирование ЛЖ в своем минимальном проявлении у пациентов с ЛГ 2 степени. По мере прогрессирования ЛГ систолическое ремоделирование не нарастало, достоверно увеличивалось диастолическое ремоделирование ЛЖ у пациентов с ЛГ 3-4 степени.

Таким образом, при развитии легочной гипертензии у детей с ВПС наблюдаются изменения как структурно-геометрических параметров камер сердца, так и нарушение их функции. ЛГ 1-2 степени сопровождается

изменением объемов камер сердца патогномично соответствующим ВПС и их сочетаниям.

Диагностически значимые проявления систолического ремоделирования ЛЖ регистрируются у пациентов с ВПС, осложненными ЛГ 2 степени. Наиболее выраженные изменения формы, функции и диастолических свойств ЛЖ наблюдаются у больных с 3 и 4-й степенью ЛГ.

В ходе сравнительного анализа были показаны достоверные различия величин ряда ЭхоКГ показателей, что послужило основанием для изучения ассоциации их и вероятности развития неблагоприятной динамики ЛГ.

Прогрессирование легочной гипертензии от 1 к 2 степени ассоциировано с изменением размеров ПЖ. Увеличенный объем крови, поступающий в легочную артерию, способствует ее расширению. Прогрессирование ЛГ сопровождается изменением формы ЛЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции. Изменение легочного венозного возврата способствует трансформации объема левого предсердия. Диагностика ЛГ проводится на основании клинических данных и данных инструментальных методов обследования, позволяющих верифицировать признаки высокой ЛГ (дилатацию правых отделов сердца). Для верификации диагноза ЛГ существуют определенные алгоритмы обследования. Алгоритмы диагностики ЛГ включены в Европейские (2009 г.) [31] и Российские рекомендации (2007 г.) [14,23]. В российских рекомендациях выделено всего четыре этапа для выявления ЛГ.

3.3. Корреляционная зависимость параметров мозгового натрийуретического (Brain Natriuretic Peptides-BNP) пептида и эхокардиографических показателей при легочной гипертензии у детей с ВПС.

В процессе наблюдения в 1 и 2 группе исследования были определены NT-proBNP-мозговой натрийуретические (BNP) пептиды, показатели которого сопоставили с показателями ЭхоКГ. Показатели которых были прямо пропорционально зависимы от показателей NT-proBNP.

Прямая корреляция была выявлена также между СДЛАЭхоКГ и показателями КПОС исходно: сДПЖКПОС (корр. 0,88, $p < 0,05$) и ОЛССКПОС (корр. 0,71, $p < 0,05$). Данные корреляции указывают на то, что чем выше показатели сДПЖ и ОЛСС по данным КПОС, тем выше СДЛА, измеренное с помощью ЭхоКГ.

Сопоставление данных СДЛА, полученных с помощью ЭхоКГ и КПОС, показало сильную корреляционную связь между этими методами. Поэтому у пациентов с ИЛГ необходимо использовать ЭхоКГ, как метод скрининга для оценки СДЛА. Однако, в силу некоторых ограничений метода (например, плохая визуализация струи регургитации или ее эксцентрическая направленность), приводящих к погрешностям при измерении СДЛА, необходимо использовать дополнительные параметры, позволяющие объективизировать этот метод.

Таблица 3.6.

Эхокардиографические показатели ПЖ и уровни NT-proBNP в плазме крови

Показатели	Величина показателя в группах	
	1-й (n=24)	2-й (n=22)
ПЖ, мм	24 ± 0,9	27± 1,5
СДПЖ, мм рт. ст.	11,6 ±1,2	17,5±0,95
Легочный ствол, мм	24 ±2	28 ±1,5
V _{тк} регургитации, м/с	3,0 ±0,7	3,8±1,2
SGP _{max} в ЛА, мм рт. ст.	5,1±1,8	25±3,4
NT-proBNP, фмоль/мл	606,0±150,9	1525,5±1029,0

ПЖ — размер полости правого желудочка, мм;

СДПЖ — среднее давление в полости правого желудочка, мм рт. ст.

SGP_{max}- максимальный систолический градиент давления в легочной артерии.

V_{тк} регургитации – скорость кровотока трикуспидальной регургитации

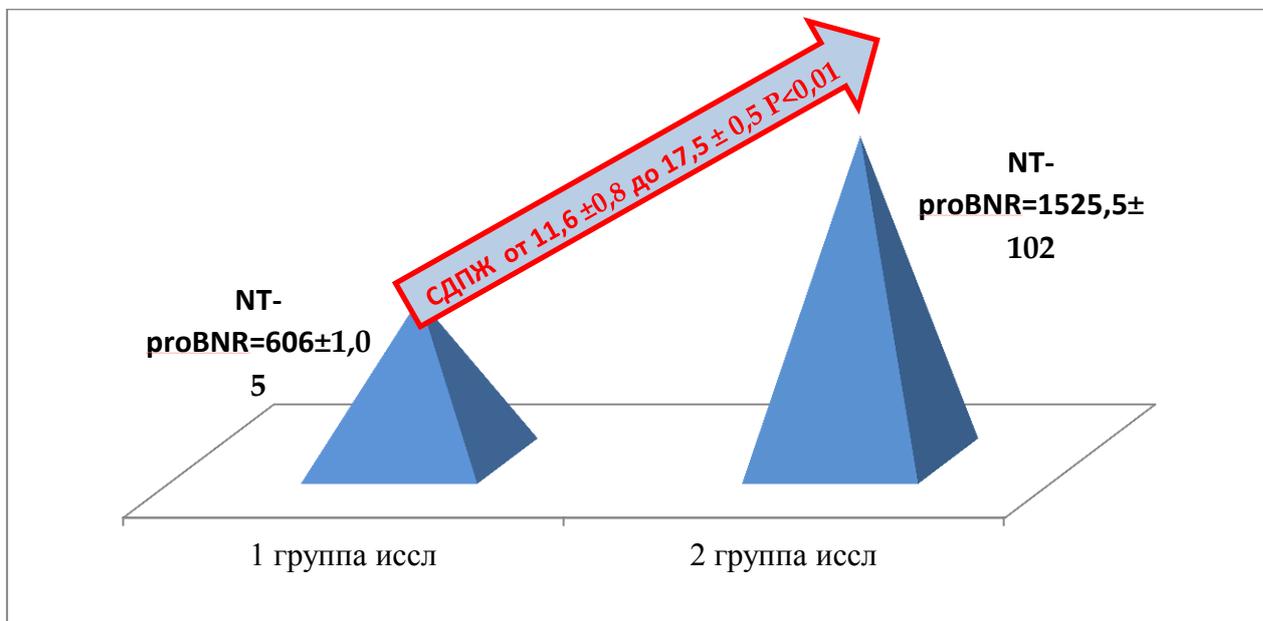
NT-proBNP-мозговой натрийуретические (BNP) пептиды.

Таблица 3.6.

Корреляционная связь между уровнями NT-proBNP в плазме крови и соответствующими эхокардиографическими параметрами ПЖ.

Показатель	СДПЖ, мм рт. ст.		SGP _{max} в ЛА, мм рт. ст.	
	r	P	r	P
NT-proBNP. 1-й гр	0,744	0,014*	0,005	0,068
NT-proBNP . 2-й гр	0,563	0,034*	0,645	0,024*

Из эхокардиографических показателей значимо коррелировали с уровнем NT-proBNP в группе с ВПС осложнённой ЛГ такие параметры диастолической функции ПЖ, как СДПЖ, мм рт. ст. по значению которого судят о степени ЛГ.



Таким образом, на основании результатов эхокардиографии наблюдалась положительная корреляция между систолическим легочным давлением с уровнем сыворотки BNP и количеством шунта слева направо. Результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимую связь уровней NT-proBNP с особенностями развития нарушений структуры и функции ПЖ в процессе развития ЛГ при ВПС.

Выводы к главе III.

Таким образом, врожденный порок сердца ДМЖП наиболее чаще осложняется с ЛГ. Мы должны своевременно выявить порок и назначить лечение, для предотвращения осложнений и их разгара. У пациентов с комбинированным пороком ДМЖП+ДМПП осложнённые с ЛГ в степени

часто протекает незаметно, и пациенты обращаются уже при развитом осложненным ЛГ II степенью.

Значит у детей с одним пороком (I группа) в два раза чаще осложняются ЛГ I степени. В нашем исследовании мы отметили, что у детей с ДМЖП отмечается ЛГ III-IV степени, которое приводит к легочному гипертоническому кризу, которое развивается в 6-7 месячном возрасте.

Прогрессирование легочной гипертензии от 1 к 2 степени ассоциировано с изменением размеров ПЖ. Увеличенный объем крови, поступающий в легочную артерию, способствует ее расширению. Прогрессирование ЛГ сопровождается изменением формы ЛЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции. Изменение легочного венозного возврата способствует трансформации объема левого предсердия.

Диагностика ЛГ проводится на основании клинических данных и данных инструментальных методов обследования, позволяющих верифицировать признаки высокой ЛГ (дилатацию правых отделов сердца).

В процессе наблюдения в 1 и 2 группе исследования были определены NT-proBNP-мозговой натрийуретические (BNP) пептиды, показатели которого сопоставили с показателями ЭхоКГ. Показатели которых были прямо пропорционально зависимы от показателей NT-proBNP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей первого года жизни при врожденных пороках сердца с левым шунтом развивается гипертоническая легочная гипертензия. При своевременной хирургической коррекции ВПС давление в легочной артерии снижается до нормальных значений, т.е. возможен полный регресс заболевания. Однако, у части пациентов по не совсем понятным причинам уже в раннем возрасте развиваются необратимые изменения легочных сосудов и даже радикальная коррекция порока оказывается бесперспективной (Бокерия Л.А., 1999).

При вторичных формах ЛГ дисфункция эндотелия возникает вследствие процессов, являющихся первопричиной самой патологии, такой как механическое повреждение при наличии шунтов слева направо. Освобождение не идентифицированных хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. При ЛГ, безусловно, нарушается продукция NO. Дополнительно секреция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *insitu*, трансформируя легочное сосудистое русло. В результате образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. А также, анализ современной литературы показал, что разработка не инвазивных методов оценки состояния малого круга кровообращения с использованием современных легочных вазодилататоров является актуальной проблемой детской кардиологии.

Диагностически значимые проявления систолического ремоделирования ЛЖ регистрируются у пациентов с ВПС, осложненными

ЛГ 2 степени. Наиболее выраженные изменения формы, функции и диастолических свойств ЛЖ наблюдаются у больных с 3 и 4-й степенью ЛГ.

В ходе сравнительного анализа были показаны достоверные различия величин ряда ЭхоКГ показателей, что послужило основанием для изучения ассоциации их и вероятности развития неблагоприятной динамики ЛГ.

Прогрессирование легочной гипертензии от 1 к 2 степени ассоциировано с изменением размеров ПЖ. Увеличенный объем крови, поступающий в легочную артерию, способствует ее расширению. Прогрессирование ЛГ сопровождается изменением формы ЛЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции. Изменение легочного венозного возврата способствует трансформации объема левого предсердия. На наш взгляд, данное исследование необходимым, оно позволит улучшить результаты дооперационного лечения детей с врожденной патологией сердца.

ЭхоКГ-исследование позволяет оценить выраженность ЛГ и провести динамическое наблюдение при лечебных мероприятиях.

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность ранней диагностики ВПС, своевременной и точной оценки нарушений гемодинамики МКК, которая позволит выбрать оптимальную тактику лечения пациентов.

Для изучения взаимосвязи степени ЛГ с анатомическим типом ВПС и оценки ремоделирования сердца в зависимости от степени ЛГ был проведен анализ 125 протоколов ЭхоКГ исследований, выполненных детям с разными ВПС, осложненными ЛГ.

Для динамического наблюдения в проспективном исследовании выделили случайным образом 56 детей с ВПС, осложненными ЛГ.

Пациенты распределялись в группы в зависимости от степени легочной гипертензии, которая диагностировалась по данным ЭхоКГ.

Степень ЛГ определялась по отношению систолического давления в ЛА к системному АД, учитывая классификацию Бураковского В.И. и соав.:

до 30% - 1 степень, 30%-70% - 2 степень, 70%-100% - 3 степень, более 100% - 4 степень.

В результате проведенного обследования у 11 (20%) пациентов была диагностирована ЛГ 1 степени, у 12 (21,8%) ЛГ 2 степени, у 26 (47,2%) ЛГ 3 степени, у 7 (12,7%) ЛГ 4 степени.

В исследовании приняли участие 38 девочек и 22 мальчика. Возраст обследуемых пациентов составил от 1 месяца до 15 лет, Me=1,0(IQR:0,4-4,3). Вес детей был от 3 кг до 41 кг, Me=7,6 (IQR:5,3-13,5).

Таким образом, при развитии легочной гипертензии у детей с ВПС наблюдаются изменения как структурно-геометрических параметров камер сердца, так и нарушение их функции. ЛГ 1-2 степени сопровождается изменением объемов камер сердца патогномонично соответствующим ВПС и их сочетаниям.

Диагностически значимые проявления систолического ремоделирования ЛЖ регистрируются у пациентов с ВПС, осложненными ЛГ 2 степени. Наиболее выраженные изменения формы, функции и диастолических свойств ЛЖ наблюдаются у больных с 3 и 4-й степенью ЛГ.

В ходе сравнительного анализа были показаны достоверные различия величин ряда ЭхоКГ показателей, что послужило основанием для изучения ассоциации их и вероятности развития неблагоприятной динамики ЛГ

Прогрессирование легочной гипертензии от 1 к 2 степени ассоциировано с изменением размеров ПЖ. Увеличенный объем крови, поступающий в легочную артерию, способствует ее расширению. Прогрессирование ЛГ сопровождается изменением формы ЛЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции. Изменение легочного венозного возврата способствует трансформации объема левого предсердия. В процессе наблюдения в 1 и 2 группе исследования были определены NT-proBNP-мозговой натрийуретические (BNP) пептиды, показатели которого сопоставили с показателями ЭхоКГ. Показатели которых были прямо пропорционально зависимы от показателей NT-proBNP.

Из эхокардиографических показателей значимо коррелировали с уровнем NT-proBNP в группе с ВПС осложнённой ЛГ такие параметры диастолической функции ПЖ, как СДПЖ, мм рт. ст. по значению которого судят о степени ЛГ.

В результате исследования определилось, что прогрессирование легочной гипертензии от 1 к 2 степени ассоциировано с изменением размеров ПЖ. Увеличенный объем крови, поступающий в легочную артерию, способствует ее расширению. Прогрессирование ЛГ сопровождается изменением формы ПЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции. Изменение легочного венозного возврата способствует к развитию НК. На основании результатов эхокардиографии наблюдалась положительная корреляция между систолическим легочным давлением с уровнем сыворотки BNP и количеством шунта слева направо. Результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимую связь уровней NT-proBNP с особенностями развития нарушений структуры и функции ПЖ в процессе развития ЛГ при ВПС. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) соответственно выраженности ЛГ позволяет использовать его в качестве маркера тяжести миокардиальной дисфункции для стратификации риска и определения эффективности терапии.

ВЫВОДЫ.

1. Прогрессирование легочной гипертензии от 1 к 2 степени ассоциировано с изменением размеров ПЖ. Увеличенный объем крови, поступающий в легочную артерию, способствует ее расширению. Прогрессирование ЛГ сопровождается изменением формы ПЖ, ухудшением его систолической и диастолической функции. Изменение легочного венозного возврата способствует к развитию НК.
2. На основании результатов эхокардиографии наблюдалась положительная корреляция между систолическим легочным давлением с уровнем сыворотки BNP и количеством шунта слева направо. Результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимую связь уровней NT-proBNP с особенностями развития нарушений структуры и функции ПЖ в процессе развития ЛГ при ВПС.
3. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) соответственно выраженности ЛГ позволяет использовать его в качестве маркера тяжести миокардиальной дисфункции для стратификации риска и определения эффективности терапии.

НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимую связь уровней NT-proBNP с особенностями развития нарушений структуры и функции ПЖ в процессе развития ЛГ. Уровни этого маркера достоверно связаны с формированием дилатации ПЖ и его систолической дисфункции, которые рассматривают как наиболее неблагоприятные факторы развития и прогрессирования СН.

Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) соответственно выраженности ЛГ позволяет использовать его в качестве маркера тяжести миокардиальной дисфункции для стратификации риска и определения эффективности терапии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По результатам исследования были оформлены научные публикации в виде
тезисов и статьи

1	Рахматиллаева М.Ш.	«Аспекты клинико-биохимических и эхокардиографических особенности состояния сердечнососудистой патологии у детей»	Сборник статей. «Актуальные вопросы развития территорий: Теоритические и прикладные аспекты» Пермь, 2017. 47 – ст.	Статья
2.	Рахматиллаева М.Ш.	«Особенности клинических и эхографических показателей легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца»	Сборник статей. «Современные научные исследования и разработки» Москва,2017. 186 – ст.	Статья
2	Рахматиллаева М.Ш.	«Особенности течения пневмонии у детей с врожденными пороками сердца при легочной гипертензии.»	Сборник тезисов. «Педиатрия соҳасида ёш олимларининг ютуқлари», Ташкент, 2017. 160- ст.	Тезис
3	Рахматиллаева М.Ш.	«Пневмония у детей с врожденными пороками сердца с артериовенозным сбросом.»	Сборник тезисов. «Педиатрия соҳасида ёш олимларининг ютуқлари», Ташкент, 2017. 161- ст.	Тезис
4	Рахматиллаева М.Ш.	«Эхокардиографические особенности диагностики врожденных пороков сердца, осложненных легочной гипертензий»	Сборник тезисов. «Педиатрия соҳасида ёш олимларининг ютуқлари», Ташкент, 2017. 159- ст.	Тезис

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента Республики Узбекистан.

1. Послание Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева Олий Мажлису. 23 декабрь. 2017 год
2. Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах.// Ш.М. Мирзиёев. 7 февраль 2017 год.

II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

- 4 Андреев Д. А. Натрийуретические пептиды В типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения. Лабораторная медицина 2003; 6: 42—46.
5. Белоконь Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. Том I, II / Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергер. М., Медицина, 1987.477 с.
- 6 Бураковский, В.И. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца / В.И. Бураковский, В.А. Бухарин, Л.Р. Плотникова. — М. : Медицина, 1975.- 248
8. Гнусаев С.Ф. Классификация малых аномалий сердца / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов // Вестник аритмологии.- 2000.-№18.- С.76.
9. Диагностика и лечение в кардиологии. Под редакцией проф. М.Х.Кроуфода. Перевод с англ.-Москва. ,МЕД пресс-информ.-2007.,800с.
10. Кардиология детского возраста.:Учебное пособие. Под редакцией Белозёрова Ю.М., Виноградова А.Ф., Кисляк Н.С. и др. , Тверь, 2004.
- 11 Сапрыгин Д. Б., Мошина В. А. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) — NTproBNP, при кардиоваскулярной патологии. Лабораторная медицина 2003; 8: 1—8.

III. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

1. Абдумаджидов Х.А. Оценка ближайших и отдаленных результатов хирургической коррекции врожденных пороков сердца с легочной гипертензией: Диссканд. мед.наук. М., 1989.
2. Адамайтис А.Ю. Физическое развитие и половое созревание детей с врожденными пороками сердца: Дисс. канд. мед. наук. Вильнюс, 1975.
3. Айдаргалиева Н.Е. Оценка функционального состояния: сердечно-сосудистой системы у больных с сердечной недостаточностью по данным различных проб с физической нагрузкой: Автореф. дисс. д-ра мед.наук: М. 1994. —50с.
4. Айтбаев К.А. 2-й Международный симпозиум «Легочные артериальные гипертензии» (Бишкек, сент. окт.1992)// Терапевт.арх. — 1993. - Т.65, № 11. — С.87.
5. Актуальные проблемы кардиологии детского возраста: Сб. науч. тр. / Под ред. В.Н. Чернышова; РОДНМИ Ростов н /Д, 1989. - 72с.
6. Александровская О.К. Физическое развитие детей с врожденными пороками сердца// Кардиология.- 2002.- №3.- С.135-136.
7. Али Садак Али, Сергакова Л.М. Количественная оценка легочной гипертензии с помощью доплер-эхокардиографии // Кардиология. — 2002, № 7. С. 112-115.
8. Аматаис Д.К. Отдаленные результаты и реабилитация больных после хирургического лечения ДМПП: Дисс.канд.мед.наук.- М.,1982.
9. Амосов Н.М., Бендет Я.А, Терапевтические аспекты кардиохирургии. Киев: Здоровья, 1990.
10. Багатурия Д.Ш. Допплер эхокардиографическое определение степени легочной гипертензии и давления в правом желудочке у больных с дефектами межжелудочковой перегородки // Кардиология. - 2002. - Т.31, №6 - С.67-70.

11. Белозеров Ю.М. Современные аспекты легочной гипертензии у детей // Росс.вещн. пульмонологии и педиатрии. 1993. -Т.38, №5. - С.22-27.
12. Белозеров Ю.М., Лукина Л.И., Катуква И.П. Актуальные вопросы кардиологии детского возраста. Москва, 1997.
14. Белоконь Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. М.: Медицина, 1991. -350с.
15. Бендет Я.А., Атаманюк М.Ю., Верич Н.М. и др. Вопросы реабилитации больных с протезами клапанов сердца // Кардиология.- 1981,- № 11.-С.37-43.
16. Бендет Я.А.» Морозов С.М., Скумин В.А. Патологические аспекты реабилитации больных после хирургического лечения пороков сердца // Кардиология. — 1980.- № 6. — С.45-51.
17. Бисярина В.П., Мещерякова В.В., Сальникова О.А. Диагностические возможности тетраполярной грудной реографии при выполнении нагрузочных тестов на велоэргометре у детей // Педиатрия, 1990, № 8.
18. Бланк Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов // Пер.с англ. — М.: Медицина, 2002.
19. Боженко Л.Б. // Профилактика психо-эмоционального стресса у детей с ВПС в дои послеоперационном периодах: Материалы VI всероссийского съезда сердечнососудистых хирургов. Москва, 2000. С.260.
20. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В. Врожденные пороки сердца: состояние проблемы в России // Грудн. и сердечно-сосудистая хирургия. — 1996. №3. - С.31-34.
21. Бондин В.И. Педагогические основы физкультурно-оздоровительных систем: Дис.доктора пед.наук. Ростов-на-Дону, 2001.
22. Бураковский В.И., Гладкова М.А, Кассирский Г.И. Реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией после хирургического лечения // Грудная и сердечнососудистая хирургия. 1971№ 5,- С.5-12.
23. Бураковский В.И., Фальковский Г.Э., Горбачевский С.В. Легочная гипертензия в хирургии дефекта межжелудочковой перегородки // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 1990. № 10/2 -С.3-7.

24. Бураковский В.И., Фальковский Г.Е., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия в хирургии врожденных пороков сердца // Терапевтический архив. 1983. - №1. -С.81-86.
25. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца. М.:Медицина, 1975.
26. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Подзолков В.П. и др. Врожденные пороки сердца // Сердечно-сосудистая хирургия. Под ред.В.И. Бураковского, Л.А.Бокерия,- М.: Медицина, 1989.-С.45-382.
27. Вейн А.М. Синдром вегетативной дистонии // Журнал невропатологии и психиатрии им С.С.Корсакова. 1989. - Т.89, №10. - С. 13-19.
28. Ващинская Н.В. Особенности становления морфологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 6 лет по данным эхокардиографии: Дис.канд.мед.наук. Ростов-на-Дону, 1996. — 225с.
29. Воронцов И.М. Здоровье и нездоровье ребенка как основа профессионального мировоззрения и повседневной практики детского врача // Российский педагогический журнал. 1999. -№2. -С.6-13.
30. Вязников В.А. Динамика легочной гипертензии после коррекции дефекта межжелудочковой перегородки. Автореф. дис. канд.мед.наук М.2001.-С.51-56.
31. Гавриленков В.И. Оптимальный двигательный режим в системе реабилитациибольных с врожденными пороками сердца: Автореф.дисканд.мед.наук. Л., 2000.1. С.16-21.
32. Галенкова Н.А., Селиваненко В.Т., Мартаков М.А. // Диспансерное наблюдение и медикаментозное лечение сердечной недостаточности после коррекции ВПС: Материалы VI всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 2000. С.262.
33. Галстин А.А., Тер-Восконян КЛ. Эхокардиографические показатели левого желудочка у здоровых детей школьного возраста // Кровообращение. 1985. — Т. 18, №1. -С.37-42.

34. Гасилин В.С., Романов А.И. Эмоции и сердце. М., Знание, 2001.
35. Гладкова М.А., Кассирский Г.И. Куликова А. Т. и др. О реабилитации больных после хирургического лечения ревматических и врожденных пороков сердца. — В кн. Хирургическое лечение пороков сердца. К.: Здоровья, 1972. - С.71-72.
36. Горбачевский С.В. Дефект межжелудочковой перегородки с легочной гипертензией в раннем возрасте. Сопоставление данных гемодинамики и морфологии: Дисс. д-ра мед. наук.-М., 1989.
37. Горбачевский С.В. Легочная гипертензия при дефекте межжелудочковой перегородки // Кардиология.- 1990.- №3\2.- С.116
38. Горбачевский С.В. Показания открытой биопсии легкого у больных детей с дефектом межжелудочковой перегородки и высокой легочной гипертензией // Грудная и серд.-сосудистая хирургия. 1990. - №3. - С.22-25.
39. Горячева Т.Г., Чернова М.П. Психологические особенности и социально-психологическая адаптация больных, перенесших кардиохирургическую операцию в раннем возрасте // Там же. —1994.- № 6- С. 134-135.
40. Гриценко В.В., Лихницкая И.И., Маголов О.Ю. с соавт. Восстановление функциональных резервов больных с врожденными пороками сердца после их оперативной коррекции. — СПб., 2000.- С.235-246.
41. Гриценко В.В., Лихницкая И.И., Моголов . О.Ю. с соавт. Медицинские аспекты реабилитации больных с врожденными пороками сердца и проблемы их социальной интеграции в современное общество // Вестник хирургии. — 1997. т. 156 № 2. - С. 11-16.
42. Гршценко В.В., Лихницкая И.И., Кузнецов С.В. // Влияние исходной степени гипертензии на реабилитационный потенциал больных с врожденными пороками сердца: Материалы секции,- Новосибирск, 2002.
43. Двигательные тесты для определения функционального состояния сердечнососудистой системы. ВОЗ Сер.Техн. докладов № 388. - Женева, 1970.

44. Дегтярева Б.А. Оценка эффективности реабилитации больных после аортального протезирования по данным центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда (методом тетраполярной грудной реографии): Дис.канд.мед.наук. — М.,1993.
45. Дегтярева Е.А., Кассирский Г.И., Зотова Л.М. Оценка насосной и сократительной функции сердца у здоровых методом тетраполярной грудной реографии // Тер.арх.- № 12.- С.39-44.
46. Дзяк В.Н., Крыжановская И.И., Алексеенко З.К., Мосежный А.Е. Медицинская реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. К.:Здоровья, 1999. — 136с.
47. Донецкий А.С., Акильров А.Н., Доллакян Н.О. и др. О показателях центральной гемодинамики и их взаимосвязи в детском возрасте // Кардиология. — 2002. №4. — С.98-100.
48. Дубровина И.В. Руководство практического психолога. М., 2002.
49. Душанин С.А. Косвенные методы измерения давления в легочной артерии. Методические рекомендации.-Киев, 1976.
50. Дюжиков А.А., Ходарев С.В., Дударев И.В. Реабилитация детей после хирургического лечения врожденных пороков сердца^ - Р.: Медицина, 2003.
51. Егурнов Н.И., Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. Диагностика легочной гипертензии с помощью метода импульсной доплерэхокардиографии // Кардиология. — 1987. № 12, С.85-86.
52. Еренков В .А. Клиническое исследование ребенка. Киев: Здоровья, 1984. - 336с.
53. Есипова И.К. Легочные гипертензии // Руководство по кардиологии. Под ред. Е.ИЛазова М., 1982, Т.1- С.506-518.
54. Житная И.В. Педагогические условия развития эстетических эмоций детей старшего дошкольного возраста: Дисс.канд. пед. наук.- Ростов-на-Дону, 2000.

55. Захаров В.Н., Валыка Р.Е., Окунева Г.Н., Литасова Е.Е. и др. Физическая работоспособность у детей после коррекции изолированного дефекта межжелудочковой перегородки и некоторые причины ее снижения. — В кн.:
56. Гипертермическая защита в хирургии сердца. Новосибирск, 1981. С. 137-141.
57. Захаров В.Н., Литасова Е.Е., Обухова В.П., Обухов В.Н. и др. Реабилитация здоровья у детей с дефектами межжелудочковой перегородки, оперированных в раннем и дошкольном возрастах. —
58. Вопросы кардиоангиологии. Караганда 1977, С.110-112.
59. Захаров В.Н. Оценка хирургического лечения изолированных межжелудочковых дефектов с позиции отдаленных результатов: Дис., канд. мед. наук.- Омск, 1984.
60. Зернов Н.Г., Кубергер М.Б. Попов А.А. Легочная гипертензия в детском возрасте М.: Медицина, 1977.
61. Зислин Б.Д., Лещенко И.В., Лившиц А.А., Перепелова Е.В. Модификация неинвазивного метода определения систолического давления в легочной артерии // Кардиология. 1986. - № 9 -С. 107-109.
62. Иваницкая М.А., Савельев В.С. Рентгенологическое исследование при врожденных пороках сердца. М.: Медгиз, 1963. - 132с.
63. Иваницкий А.В., Крюков В.А., Соболев Л.В. с соавт. Значение внутрисосудистого ультразвукового исследования в диагностике легочной гипертензии // Пульмонология. 1999. - №4. - С.35-43.
64. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы // Справочник под ред. Виноградовой Т.С. — М.: Медицина, 1986. 416с.
65. Информативность некоторых косвенных методов диагностики легочной гипертонии В.К.Гаврилюк, А.И. Ячник, Н.А. Аббасов с соавт. // Терап. Арх. — 2002. — Т.64, № 9. С. 73-75.
66. Калюжная Р.А. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей и подростков. М., - 2000. - 338с.

67. Кардиология детского возраста // Под ред. Мазо Р.Э. Минск: Беларусь, 1973. — 304с.
68. Картавова В.А., Мельникова Т.О. Возможности рентгенологического метода в диагностике различных стадий легочной гипертензии// Проблемы пульмонологии. -Под ред. Н.Р. Палеева Л.1977. - Вып.6, С. 181-185.
69. Кассирский Г.И. Реабилитация в кардиохирургии. Болезни сердца и сосудов // Под ред.Е.И.Чазова.- М.1992.-Т.4, гл.14.-С.352-360.
70. Кассирский Г. И. Реабилитация кардиохирургических больных: опыт и проблемы // Грудная и серд.-сосуд.хирургия 1980.- № 12. - С.5-11.
71. Кассирский Г.И., Заец С.Б., Зотова Л.М., Алекян Б.Г., Шамрин Ю.Н. Клинико-функциональная оценка состояния больных после операции Фонтена // Грудная и серд.-сосуд.хир.- 1998.-№ 6.-С. 15-21.
72. Кассирский Г.И., Зотова Л.М., Татарина Т.Н. Функция кардиореспираторной системы у здоровых детей в покое и при велоэргометрической нагрузке // Педиатрия.-1990.-№ 8.-С.62-65.
73. Кассирский Г.И., Татарина Т.Н., Зотова Л.М. Динамика функционального состояния больных после радикальной коррекции тетрады Фалло // Грудная и серд.-сосуд.хир.-1992.-Ж7-8.-С.43-47.
74. Кассирский Г.И., Воробьев Р.И. Реабилитация в медицине (определение, задачи, проблемы) // Сов.здравоохр.- 1988.-№ 4.- С.22-26.
75. Кассирский Г.И., Гладкова М.А. Медицинская реабилитация в кардиохирургии. -М.: Медицина, 1976.

IV ЗАРУБЕЖНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

75. Babuly D. Ventricular arrhythmia factors in mitral valve prolapse / D. Babuty, P. Cosnay, J.C. Breullac et al. //Pace.- 1994,- Vol.17, N 4.-P. 1090-1099.
76. Baedeker W. Mitralklappenprolapsyndrom und Rhythmusstörungen / W. Baedeker // Herz.-1988.- Vol. 13,- P.318-325.

77. Basso C. Ventricular Preexcitation in Children and Young Adults Atrial Myocarditis as a Possible Trigger of Sudden Death / C. Basso, D. Corrado, L. Rossi, G. Thiene // *Circulation*.- 2001.- Vol.103.- P. 269.
78. Blanc M. Syndrome du prolapsus mitral correlations clinique, electrocardiographie et angiographic. Schweiz / M. Blanc, M. Grbis, A. Essinger // *Med. Wochsehr*.- 1986,- Vol.116,- P. 300-302.
79. Boudoulas H. Mitral valve prolapse syndrome Evidence of hyperadrenergic state / H. Boudoulas, C.F. Wooley // *Postgrad. Med*.- 1988,- Vol. 29.- P. 152162.
80. Braunwald E. Heart Disease. / E. Braunwald // *A Textbook of Cardiovascular*
81. *Medicine*.- Philadelphia.- 1984.- Vol.2.- P. 1089-1095.
82. Brenner J.I. Echocardiography evidence of left ventricular bands in infants and children / J.I. Brenner, K. Baker, R.E. Ringel and M.A. Berman // *J. Am. Coll. Cardiol*.- 1984,-Vol.3.-P. 1515.
83. Buloclc F.A. Left ventricular diastolic function in children measured by Doppler echocardiography: normal values and relation with growth / F.A Buloclc., M.G. Mott, R.P. Martin // *Br. Heart. J*. 2000.-Vol. 73, №4.- P.334-339.
84. Chen M.L. Congenital central hypoventilation syndrom: not just another rare disorder / M.L.Chen,- T.G. Keens // *Paediatr. Respir. Rev*.-2004.-Vol. 5, № 3.-P. 182-189.
85. Chesler E. The myxomatous mitral valve sudden death / E. Chesler, R.A. King, J.E. Edwards // *Circulation*.- 1983.- Vol.67.- P. 632-639.
86. Crumrine P.K. Vagal nerve stimulation in children / P.K. Crumrine // *Semin. Pediatr. Neurol*.-2000. -Vol.7, № 3.-P. 216-223.
87. Child A. H. Joint hypermobility syndrome: inherited disorder of collagen synthesis / A. H. Child // *J. Rheum*. -1986. V.13.- P. 239-243.
88. Colomina M. Prevalence of Asymptomatic Cardiac Valve Anomalies in Idiopathic Scoliosis / M. Colomina, L.Puig, C. Godet, C.Villanueva, J. Bago // *Pediatr. Cardiol*.- 2002.- Vol. 23.- P. 26-29.
89. Cowan M.D. Prevalence of QT prolongation in women with mitral valve prolapse / M.D. Cowan, Fye B. // *Am. J. Cardiol*.- 1989.- Vol.62.- P.133-134.

90. Devereux R.B. Mitral valve prolapse / R.B. Devereux // J. Am. Med. Worn. Assoc.-1994-P.192.
158. Fei L. Shortening of the QT interval immediately preceding the onset of idiopathic spontaneous ventricular tachycardia / L. Fei, A. Camm // Am. Heart J.-1995.- Vol 130.-P. 915-917.
91. Feigenbaum H. Echocardiography / H. Feigenbaum.- Lea & Febiger.4 edit. Rhiladelphia.- 1994
92. Fibromuscular dysplasia of small coronary arteries and fibrosis in the basilar ventricular septum in mitral valve prolapse / A. P. Burke, A. Farb, A. Tang et al. //Am. Heart. J.-1989.- Vol. 134, №2,- P. 282-291.